

DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que **MARIANA MAGDALENA MOSCOVICH**, apresentou e defendeu seu trabalho de conclusão, intitulada: "**AVALIAÇÃO OLFATÓRIA EM PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10 EM COMPARAÇÃO A PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3, DOENÇA DE PARKINSON E CONTROLES**". Aprovada pela banca examinadora composta pelos professores: **Dra. Simone Carreiro Vieira Karuta (Hospital Pequeno Príncipe)**, **Dr. Renato Puppi Munhoz (Toronto-Canáda)**, **Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo (UEPG)**, **Dr. Salmo Raskin (PUC-PR)** e **Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (UFPR) - orientador**. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de **Doutora em Medicina Interna**, com a publicação da tese em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 13 de dezembro de 2.015.

Professora Dra. Iara Taborda de Messias - Reason
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANA MAGDALENA MOSCOVICH

**AVALIAÇÃO OLFATÓRIA EM PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR
TIPO 10 EM COMPARAÇÃO A PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR
TIPO 3, DOENÇA DE PARKINSON E CONTROLES**

CURITIBA

2015

MARIANA MAGDALENA MOSCOVICH

**AVALIAÇÃO OLFATÓRIA EM PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR
TIPO 10 EM COMPARAÇÃO A PACIENTES COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR
TIPO 3, DOENÇA DE PARKINSON E CONTROLES**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Medicina Interna do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso G. Teive
Co-orientadora: Prof.^a Dra. Laura S. Moriyama

CURITIBA

2015

Dedico este trabalho aos meus orientadores, professores, colegas e pacientes pelo exemplo, dedicação, ensinamento e paciência.

Dedico também este trabalho ao meu marido Frederico, minha filha Nina e meus pais pelo incentivo constante.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hélio Teive, a quem admiro muito, agradeço os importantes ensinamentos científicos, profissionais e pessoais, pela amizade e pelo exemplo a ser seguido.

À minha co-orientadora, Prof.^a Dra. Laura S. Moriyama, distinta profissional e pesquisadora, o apoio constante, os ensinamentos, orientações e ajuda na elaboração desta tese. Por todo seu conhecimento, repassado com uma alegria ímpar, dedicação única e motivação assombrosa!

Ao Prof. Dr. Renato Puppi Munhoz, meu mestre, meu professor, os ensinamentos, paciência e incentivo constante.

Ao Prof. Dr. Salmo Raskin e ao Laboratório Genetika, a análise genética e a gentileza em nos auxiliar na extração do DNA e enviá-los em segurança para a Universidade da Flórida.

Ao Prof. Dr. Tetsuo Ashizawa e toda sua equipe, em especial Karen McFarland, a realização do teste genético em nossos pacientes de AEC10 e toda dedicação.

Aos professores que compuseram a banca de qualificação – Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo, Dr. Marcos Lange e Dr. Élcio Juliato Piovesan –, os conselhos que ajudaram muito a enriquecer este trabalho.

Ao Sr. Ary Elias Sabbag Júnior, Márcia Olandowski e Prof.^a Dra. Laura S. Moriyama, a assessoria na avaliação dos dados estatísticos.

Aos grandes companheiros do Setor de Distúrbios do Movimento, o apoio particular no desenvolvimento deste trabalho, em especial à Dra. Adriana Moro e à Dra. Marina Farah.

À minha família, agradeço ter me apoiado incondicionalmente em todos os momentos, sempre me incentivando e amparando em todas as decisões.

Aos pacientes, o estímulo na busca constante pelo conhecimento novo e aprimoramento. Aos pacientes deste estudo, sempre solícitos a ajudar, meu carinho especial e muito obrigada!

Suffering has been stronger than all other teaching, and has taught me to understand what your heart used to be. I have been bent and broken, but – I hope – Into a better shape.

O sofrimento tem sido mais forte do que todos os outros tipos de ensinamentos, e ensinou-me a entender o que o seu coração costumava ser. Tenho sido dobrado e quebrado, mas – espero – em uma forma melhor.

(Charles Dickens)

RESUMO

As principais manifestações clínicas das ataxias espinocerebelares (AEC) resultam a partir do envolvimento do cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes. O *deficit* olfativo tem sido descrito em diversas doenças neurodegenerativas, incluindo diferentes formas de ataxias autossômicas recessivas e dominantes. Porém, nenhum estudo até o momento mostrou se existe *deficit* olfativo em ataxia espinocerebelar tipo 10 (AEC10). Neste estudo, investigou-se de forma transversal a existência de *deficit* olfativo em pacientes com AEC10 comparando com ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC3), doença de Parkinson (DP) e controles saudáveis. Foram selecionados indivíduos que faziam acompanhamento no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, incluindo 30 pacientes com AEC3, 30 com AEC10, 30 pacientes com doença de Parkinson (DP) e 100 controles saudáveis. Para avaliar a olfação destes pacientes foi utilizado o teste de identificação de cheiro Sniffin' Sticks (SS16). Foram coletados dados demográficos, exame neurológico e as escalas SARA e MEEM. Para a análise foram considerados apenas 44 indivíduos do grupo controle selecionados a partir do método de escore de propensão, que visou selecionar controles que tivessem a maior similaridade possível com os casos (AEC10 e AEC3). Do grupo com AEC10, 17 (56,7%) eram do sexo feminino, a média de idade era de $48,5 \pm 11,4$ anos e 14 (46,7%) eram tabagistas. Dos 30 pacientes com AEC3, 16 (53,3%) eram mulheres, a média de idade era $51,3 \pm 9,8$ anos e 10 (33,3%) eram tabagistas. O grupo de controles saudáveis foi composto por 30 (68,2%) mulheres e apresentou média de idade de $46,6 \pm 11,1$ anos e 21 (47,7%) eram tabagistas. O grupo com DP foi composto por 13 (43,3%) mulheres e apresentou média de idade de $66,4 \pm 8,8$ anos e apenas duas (6,7%) eram tabagistas. A média de duração da doença nos pacientes com AEC10 foi de $14,2 \pm 11$ anos e nos pacientes com AEC3 foi de $11,3 \pm 6$ anos. Os valores do escore de SS16 para o grupo AEC10 foi de $11,9 \pm 2,9$, no grupo AEC3 $12,3 \pm 1,9$, no grupo da DP foi de $6,6 \pm 2,8$ e no grupo controle de $12,1 \pm 2,0$. Quando realizada a comparação do escore do SS16 entre os grupos a AEC10 não apresentou um *deficit* olfativo significativo quando comparado ao grupo de AEC3 ou controles, porém apresentou um resultado significativo quando comparado ao grupo de DP ($p < 0,001$). O número de expansões também foi analisado em 17 pacientes com AEC10 e em 14 pacientes com AEC3 e esta associação entre o número de repetições do gene com o escore do teste de SS16, não foi estatisticamente significativa ($p = 0,739$ e $p = 0,303$, respectivamente). Quando realizada a associação entre o escore de SS16 e duração da doença, esta também não encontrou significância estatística. Porém, quando se estudou a associação entre o escore de SS16 e escore de Mini Mental, esta foi estatisticamente significativa no grupo controle ($p = 0,007$), no grupo AEC3 ($p = 0,005$) e no grupo AEC10 ($p = 0,001$). Este estudo confirma descobertas anteriores de hiposmia em ataxia quando comparado à doença de Parkinson, porém não foi encontrada nenhuma associação deste *deficit* olfatório com a duração da doença ou com número de repetição no gene, mas sim com o escore do MEEM.

Palavras-chave: Ataxia; Cerebelo; Cognição; Olfato.

ABSTRACT

The main clinical manifestations of spinocerebellar ataxias (SCA) result from the involvement of the cerebellum and its afferent and efferent connections. Previous studies have shown olfactory deficits in different forms of ataxia as SCA2, Friedreich ataxia and in small groups of diverse aetiology ataxia. However, no one showed olfactory deficit in spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). This was a cross-sectional study investigating the existence of olfactory deficit in patients with SCA10 compared to SCA3, patients with Parkinson's disease (PD) and healthy controls. Individuals were recruited from the movement disorders clinic of the Federal University of Paraná. Including 30 patients with SCA3, 30 with SCA10, 30 with PD and 100 healthy controls. The authors used a 16-item smell identification test from Sniffin' Sticks (SS16) to assess the olfaction of these patients. Were collected demographic data of the patients, all of them underwent a neurological examination and were applied the SARA scale and the MMSE. For the analysis were considered only 44 individuals in the control group selected from the Propensity score method, which aimed to select controls that had the greatest similarity with possible cases (10 AEC and AEC3). From the SCA10 group 17 (56.7%) were female, the mean age was 48.5 ± 11.4 years and a total of 14 (46.7%) were smokers. Of the 30 patients with SCA3, 16 (53.3%) were women; the mean age was 51.3 ± 9.8 years and 10 (33.3%) were smokers. The group of healthy controls, 30 (68.2%) were women, mean age was 46.6 ± 11.1 years and 21 (47.7%) were smokers. The PD group, were composed of 13 (43.3%) women, the mean age was 66.4 ± 8.8 years and only 2 (6.7%) were smokers. The mean disease duration of SCA10 patients was 14.2 ± 11 years and in patients with SCA3 was 11.3 ± 6 . The mean SS16 score for the SCA10 group was 11.9 ± 2.9 , and 12.3 ± 1.9 in the SCA3, the PD group mean SS16 score was 6.6 ± 2.8 and control group 12.1 ± 2.0 . The SS16 score did not present a significant olfactory deficits when compared to SCA10 with SCA3 or control group, however was a significant higher in ataxias than in DP group ($p < 0.001$). The number of repeat expansions was also analyzed in 17 SCA10 patients and 14 SCA3 patients. When analyzed the association between the number of repeat expansion and the SS16 score, this was not statistically significant $p = 0.739$ and $p = 0.303$ respectively. When performed the evaluation of the association between the SS16 score and the disease duration this also not found statistical significance. However the association between the score of SS16 and Mini Mental score was statistically significant in the control group ($p = 0.007$), SCA3 group ($p = 0.005$) and SCA10 group ($p = 0.001$). This study confirms previous findings in ataxia hyposmia when compared with Parkinson's disease. However association of the olfactory deficit with disease duration or repeat expansion was not found.

Keywords: Ataxia; Cerebellum; Cognition; Smell.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Classificação das ataxias hereditárias segundo Anita Harding (1984)... | 15 |
| Tabela 2 – Subfenótipos da ataxia espinocerebelar tipo 3..... | 25 |
| Tabela 3 – Avaliação dos grupos em relação a idade, sexo e tabagismo | 43 |
| Tabela 4 – Avaliação dos grupos em relação ao início e duração da doença | 44 |
| Tabela 5 – Comparação dos grupos em relação ao escore de olfação | 45 |
| Tabela 6 – Comparação em pares em relação ao escore de olfação..... | 45 |
| Tabela 7 – Comparação dos grupos em relação ao escore do MEEM..... | 47 |
| Tabela 8 – Comparação em pares em relação ao MEEM..... | 47 |
| Tabela 9 – Avaliação da associação entre o escore de olfação e o MEEM..... | 48 |
| Tabela 10 – Análise descritiva da escolaridade em cada grupo | 49 |
| Tabela 11 – Avaliação da associação entre o escore de olfação e o número de expansão do gene | 50 |
| Tabela 12 – Avaliação da associação entre o escore de olfação e a duração da doença | 51 |
| Tabela 13 – Avaliação dos grupos em relação ao SARA..... | 51 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Gene da ataxia espinocerebelar tipo 10..... | 18 |
| Figura 2 – Possível dispersão da população Ameríndia ao longo dos anos | 20 |
| Figura 3 – RNM de paciente com AEC10..... | 22 |
| Figura 4 – RNM de paciente com AEC3..... | 25 |
| Figura 5 – Anatomia olfatória..... | 27 |
| Figura 6 – Áreas ativadas no processamento do odor | 31 |
| Figura 7 – Dezesesseis canetas numeradas que contêm cada uma um odor..... | 38 |
| Figura 8 – Gravidade da Perda de Olfato nas Doenças Neurodegenerativas | 54 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 – Comparação dos grupos em relação à idade | 43 |
| Gráfico 2 – Comparação dos grupos em relação ao escore de olfação..... | 46 |
| Gráfico 3 – Comparação dos grupos em relação ao escore de MEEM | 47 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro – Itens do teste de identificação de odores Sniffin' Sticks..... | 39 |
|---|----|

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|-----------|---|
| AEC (SCA) | Ataxias espinocerebelares (<i>spinocerebellar ataxia</i>) |
| AEC3 | Ataxia espinocerebelare tipo 3 |
| AEC10 | Ataxia espinocerebelare tipo 10 |
| ADCA | Ataxias cerebelares hereditárias autossômicas dominantes |
| ARCA | Ataxias cerebelares hereditárias autossômicas recessivas |
| AE | Ataxias episódicas |
| AMS | Atrofia de múltiplos sistemas |
| AMS-C | Atrofia de múltiplos sistemas na forma cerebelar |
| BSIT | <i>Brief Smell Identification Test</i> |
| DMJ | Doença de Machado Joseph |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| DP | Doença de Parkinson |
| DH | Doença de Huntington |
| DRPLA | Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana |
| EDTA | Ácido etilenodiamino tetracético |
| AF | Ataxia de Friedreich |
| CHC | Complexo Hospital de Clínicas |
| MMII | Membros inferiores |
| MMSS | Membros superiores |
| MEEM | Miniexame do Estado Mental |
| PCR | Reação em cadeia da enzima DNA polimerase |
| PET | Tomografia por emissão de pósitrons |
| RNM | Ressonância Nuclear Magnética |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SARA | Escala para avaliação e graduação de ataxia |
| UFPR | Universidade Federal do Paraná |
| SS | <i>Sniffin' Sticks</i> |
| SS-16 | <i>Sniffin' Sticks</i> com 16 itens |
| SPI | Síndrome das pernas inquietas |
| UPSIT | <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| 1 INTRODUÇÃO: ATAXIA ESPINOCEREBELAR | 14 |
| 2 FENOMENOLOGIA | 17 |
| 2.1 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10 | 18 |
| 2.2 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 | 22 |
| 2.3 A OLFAÇÃO | 26 |
| 2.3.1 Ativação Cerebelar Durante a Olfacção | 29 |
| 2.3.2 Processamento do Odor | 30 |
| 2.3.3 Olfacção nas Doenças Neurodegenerativas | 31 |
| 2.3.4 Testagem Olfativa..... | 32 |
| 2.3.5 O Projeto de Estudo da Olfacção em AEC10 e AEC3 no CHC-UFPR | 33 |
| 3 OBJETIVOS | 34 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 35 |
| 4.1 DESENHO DO ESTUDO..... | 35 |
| 4.2 CASUÍSTICA | 35 |
| 4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA | 36 |
| 4.4 ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA)..... | 37 |
| 4.5 AVALIAÇÃO OLFATÓRIA | 38 |
| 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 402 |
| 5.1 RESULTADOS | 42 |
| 5.2 AVALIAÇÃO DA HOMOGENEIDADE DOS GRUPOS EM RELAÇÃO A IDADE, SEXO E TABAGISMO | 43 |
| 5.3 DADOS CLÍNICOS DOS PARTICIPANTES COM ATAXIAS E PARKINSON | 44 |
| 5.4 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO AO SCORE DE OLFAÇÃO ... | 44 |
| 5.5 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO AO MEEM..... | 46 |
| 5.6 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SCORE DE OLFAÇÃO E O RESULTADO DO MEEM..... | 48 |
| 5.7 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SCORE DE OLFAÇÃO E NÚMERO DE EXPANSÃO DO GENE | 49 |
| 5.8 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SCORE DE OLFAÇÃO E A DURAÇÃO DA DOENÇA | 50 |
| 5.9 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE SARA PARA OS GRUPOS AEC3 E AEC1051 | |

| | |
|--|----|
| 6 DISCUSSÃO | 52 |
| 7 CONCLUSÕES | 57 |
| REFERÊNCIAS | 58 |
| ANEXOS | 73 |
| ANEXO I – Parecer consubstanciado do CEP | 73 |
| ANEXO II – Protocolo de sintomas motores de ataxia espinocerebelar | 74 |
| ANEXO III – Miniexame do Estado Mental..... | 77 |
| ANEXO IV – SARA..... | 77 |
| ANEXO V – Protocolo olfação | 80 |
| ANEXO VI – Artigo publicado | 81 |

1 INTRODUÇÃO: ATAXIA ESPINOCEREBELAR

Ataxia é um termo amplo que se refere mais comumente à incoordenação motora (KLOCKGETHER, 2010). As ataxias podem ser divididas em doenças esporádicas e hereditárias. As ataxias hereditárias podem ser autossômicas recessivas (ARCA), autossômicas dominantes (ADCA), ligadas ao cromossomo X e ataxias cerebelares mitocondriais. Nos dias atuais, com o fantástico avanço das técnicas de genética molecular e com o uso da técnica da reação de cadeia em polimerase (PCR), vários *loci* genéticos, bem como genes, têm sido descobertos em cromossomos diferentes, permitindo desta forma a utilização de uma classificação mais racional, definida como clinicogenética (ARRUDA; TEIVE, 1997); (KLOCKGETHER; WULLNER et al., 2000; PULST, 2003).

As ataxias autossômicas dominantes são por convenção nomeadas como ataxias espinocerebelares (AEC), seguidas de um número para designar o subtipo. Até o momento já foram reconhecidos mais de 30 *loci* cromossômico sendo nomeados de AEC tipo 1 até AEC tipo 40 (TEIVE; ASHIZAWA, 2015). No entanto a AEC tipo 9 não foi reconhecida com firmeza para ser aceita como uma entidade, a AEC tipo 15 e tipo 16 são reconhecidas por estarem relacionadas a mutações no mesmo gene como também ocorre na AEC tipo 19 e 22. A AEC3 é muitas vezes conhecida por seu nome, doença de Machado-Joseph (DMJ); e a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) não tem uma designação AEC, mas é geralmente classificada como uma ataxia autossômica dominante (KLOCKGETHER, 2010, 2011; SERRANO-MUNUERA et al., 2013; DI GREGORIO et al., 2014; TSOI et al., 2014; JOHNSON et al., 2015; TEIVE; ASHIZAWA, 2015).

Essas ataxias espinocerebelares (AEC) correspondem a um extenso grupo de doenças neurodegenerativas heterogêneas, caracterizadas pela perda de equilíbrio e coordenação motora, devido à disfunção primária do cerebelo e suas vias de ligação, pois ocorre uma atrofia do cerebelo marcada pela redução de células de Purkinge e células granulares (MATILLA-DUENAS et al., 2012). Esse processo degenerativo além de envolver o cerebelo também afeta suas conexões aferentes e eferentes (KLOCKGETHER; LUDTKE et al., 1998) acometendo outras estruturas como

os núcleos da base, os núcleos do tronco encefálico, os tratos piramidais, colunas posteriores, assim como o corno anterior da medula espinhal (SCHOLS et al., 2004).

Do ponto de vista clínico, a classificação mais conhecida é a de Anita Harding e foi dividida em três classes principais: ataxia apresentando algum sinal extracerebelar (ADCA I), ataxia com envolvimento da retina (ADCA II) e ataxias relativamente puras (ADCA III) (HARDING, 1982) (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação das ataxias hereditárias segundo Anita Harding (1982).

| |
|---|
| I. Afecções congênicas de etiologia desconhecida |
| II. Afecções atáxicas de causa conhecida |
| A. Afecções metabólicas |
| B. Afecções por defeito de reparo do DNA |
| III. Afecções atáxicas de etiologia desconhecida |
| A. Ataxia cerebelar de início precoce (< 20 anos) |
| i) Ataxia de Friedreich |
| ii) Ataxia cerebelar com reflexos tendinosos preservados |
| iii) Com hipogonadismo + surdez e/ou demência |
| iv) Com mioclônus (síndrome de Hamsay-Hunt) |
| v) Com degeneração pigmentar retiniana + retardo mental e/ou surdez |
| vi) Com atrofia óptica + retardo mental |
| vii) Com catarata e retardo mental (síndrome de Marinesco Sjoegren) |
| viii) Com surdez e retardo mental de início na infância |
| ix) Com surdez congênita |
| x) Com sinais/sintomas extrapiramidais |
| xi) Ataxia espinocerebelar recessiva ligada ao cromossomo x |
| B. Ataxia cerebelar de início tardio (> 20 anos) |
| i) Ataxia cerebelar autossômica dominante com atrofia óptica/oftalmoplegia/demência/síndrome extrapiramidal/amiotrofia (ADCA tipo I) |
| ii) Ataxia cerebelar autossômica dominante com degeneração pigmentar retiniana + oftalmoplegia e/ou síndrome cerebelar (ADCA tipo II) |
| iii) Ataxia cerebelar autossômica dominante "pura" de início mais tardio (acima dos 50 anos) (ADCA tipo III) |
| iv) Ataxia cerebelar autossômica dominante com mioclonia e surdez (ADCA tipo IV) |
| v) Ataxia cerebelar autossômica dominante com tremor essencial |
| vi) Ataxia cerebelar autossômica dominante periódica |

Fonte: Adaptada de Harding (1984).

A prevalência das AEC é estimada em 1 a 5 por 100.000 habitantes, no entanto os valores podem ser muito mais elevados em algumas regiões do mundo, devido a um efeito fundador (a perda de variação genética que pode ocorrer quando uma nova população é estabelecida por um número muito pequeno de indivíduos). Em todo o mundo AEC tipos 1, 2, 3 são os mais comuns e dependendo da respectiva região geográfica, estas mutações são responsáveis por até 75% de todas as famílias AEC (SUBRAMONY; FILLA, 2001; SCHOLS et al., 2004; SOONG; PAULSON; DAS et al., 2007; MANTO; MARMOLINO, 2009; DURR, 2010; MATILLA-DUENAS et al., 2012; PAULSON, 2012).

Uma pesquisa sobre AEC realizada na Região Sul do país (no Estado do Rio Grande do Sul), avaliou 66 casos de ataxia e concluiu que a proporção de casos de AEC tipo 3 foi muito alta, sugerindo um efeito fundador açoriano e estimando a frequência de DMJ na região em 1,8 por 100.000, sendo de 0,2 por 100.000 para outras formas de ataxia autossômica dominante (JARDIM et al., 2001). Já outro estudo mais recente realizado com 104 famílias com AEC reportou também maior prevalência de DMJ (72,46%) seguida de AEC tipo 10 (11,6%) (TEIVE; MUNHOZ et al., 2012).

O conhecimento da classificação genética e sua prevalência tem propiciado um grande auxílio na avaliação dos pacientes com AEC, apesar da falta de tratamento específico dessa doença.

2 FENOMENOLOGIA

A ataxia é definida como uma perda patológica de coordenação motora e pode ser apresentada tanto como a característica principal de uma doença neurológica como um sinal clínico de uma doença multissistêmica. Apesar da ataxia na maioria das vezes resultar da degeneração dos neurônios no cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes (SUBRAMONY; FILLA, 2001; STEFANESCU et al., 2015), a perda de sensibilidade proprioceptiva também pode causar ataxia (ataxia sensitiva) com ou sem envolvimento de neurônios cerebelares (MANTO; MARMOLINO, 2009; KLOCKGETHER, 2011; KLOCKGETHER; PAULSON, 2011; MATILLA-DUENAS et al., 2012).

Em todas as AEC ataxia é um sintoma proeminente. No entanto, os fenótipos relacionados com mutações de diferentes genes podem parecer muito semelhantes e ao mesmo tempo, a mesma mutação do gene pode dar origem a fenótipos diferentes de indivíduo para indivíduo. As AEC podem apresentar uma grande variação de idade de início, mas normalmente se desenvolvem na vida adulta jovem. A progressão é lenta e a perda de mobilidade acentuada normalmente leva mais de 15 anos na maioria dos casos.

As primeiras mutações identificadas das AEC foram expansões de nucleotídeos (VERBEEK; VAN DE WARRENBURG, 2011). O quadro clínico da maioria das AEC inclui ataxia da marcha e dos membros, disartria atáxica e movimentos anormais dos olhos, que podem incluir nistagmo, movimentos sacádicos anormais (tanto hipermétricos e hipométricos) (SCHOLS et al., 2004; TEIVE, 2009; MATILLA-DUENAS et al., 2012; SHAKKOTTAI; FOGEL, 2013; MORO; MUNHOZ et al., 2014; MOSCOVICH; OKUN et al., 2015; STEFANESCU et al., 2015; TEIVE; ASHIZAWA, 2015). Em muitas AEC achados extracerebelares também podem estar presentes, como:

- a) sinais de tronco cerebral (*deficit* oculomotores, movimentos oculares lentos e paralisia ocular, atrofia facial e de língua, disfagia);
- b) sinais retinianos (perda visual, lesões maculares);
- c) sinais do neurônio motor superior (hiperreflexia, espasticidade, reflexo do cutâneo plantar em extensão);

- d) sinais do comprometimento dos gânglios da base (tremor de repouso, tremor de ação e postural, rigidez muscular, bradicinesia, distonia, coreia);
- e) sinais de envolvimento cortical (epilepsia, declínio cognitivo);
- f) sinais do neurônio motor inferior (atrofia muscular, câimbras e fasciculações);
- g) sinais de perda de células ganglionares da raiz dorsal (perda sensorial, perda de reflexos profundos).

A grande heterogeneidade fenotípica e genotípica dos pacientes com ataxia espinocerebelar dominante torna a avaliação clínica neurológica um trabalho difícil e sofisticado.

2.1 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10

A ataxia espinocerebelar tipo 10, é uma doença rara, de herança autossômica dominante que ocorre devido à mutação instável da expansão (800-4.500 repetições; sendo o normal menor que 29) de uma repetição de pentanucleótidos (ATTCT) no *intron* 9 do gene *ataxin* 10 (ATXN10), no cromossomo 22q13.3 (MATSUURA; ASHIZAWA, 2002; TEIVE; MUNHOZ et al., 2011; TEIVE; ASHIZAWA, 2013) (Figura 1).

Figura 1 – Gene da ataxia espinocerebelar tipo 10



Fonte: Modificado de Teive et al. (2011).

A AEC10 foi descrita pela primeira vez em famílias de origem mexicana, sendo caracterizada como uma síndrome de ataxia cerebelar “pura” associado à epilepsia em aproximadamente 70% dos casos (RASMUSSEN et al., 2001; GREWAL; ACHARI et al., 2002; TEIVE; ROA et al., 2004; TEIVE, 2009; TEIVE; MUNHOZ et al., 2011). Porém, mais tarde, estudos com famílias mexicanas e brasileiras mostraram que os pacientes apresentavam características clínicas adicionais, como a polineuropatia sensorial, sinais piramidais, deficiência cognitiva e neuropsiquiátricos (LIN; ASHIZAWA, 2005). A idade de início varia entre 10 a 49 anos e pode ocorrer o fenômeno de antecipação – tendência em certas desordens genéticas, que leva indivíduos em gerações sucessivas a apresentar sintomas em idade mais precoce e/ou com manifestações mais graves e tem um efeito mais significativo quando passadas de uma geração para a seguinte (MATSUURA; ACHARI et al., 1999; LIN; ASHIZAWA, 2005).

Esta forma rara de ataxia é encontrada exclusivamente em regiões da América Latina, predominantemente no México e no Brasil (TEIVE, 2009; TEIVE; MUNHOZ et al., 2011). Porém, já foram relatados casos na Argentina (GATTO et al., 2007), Venezuela (GALLARDO; SOTO, 2009), no Peru (GREWAL; TAYAG et al., 1998; RASMUSSEN et al., 2001; GREWAL; ACHARI et al., 2002; MATSUURA; FANG et al., 2006; TEIVE; MUNHOZ et al., 2011; ROXBURGH et al., 2013) e Colômbia.

Acredita-se então que todos os pacientes encontrados com AEC10 apresentam uma ascendência proveniente dos ameríndios (ALMEIDA et al., 2009; BUSHARA et al., 2013; TEIVE; ASHIZAWA, 2013; TEIVE; MORO et al., 2015) (Figura 2).

Esta dispersão pelo continente americano pode ser explicada pela origem ancestral da expansão da repetição ATTCT, assim como um possível efeito fundador (ALMEIDA et al., 2009; BUSHARA et al., 2013).

Figura 2 – Possível dispersão da população Ameríndia ao longo dos anos



Fonte: Modificada de Bushara et al. (2013).

Os pacientes brasileiros com ataxia cerebelar predominantemente pura diferem das famílias mexicanas, nas quais a ataxia é acompanhada de epilepsia na maioria dos casos (TEIVE; ROA et al., 2004; TEIVE; MUNHOZ et al., 2010). Essa diferença não pode ser explicada pela diferença no tamanho das repetições ATTCT entre os pacientes mexicanos e brasileiros (brasileiros – média de repetições: 1.820; mexicanos – média de repetições: 2.838) (MATSUURA; ACHARI et al., 1999; GREWAL; ACHARI et al., 2002; MATSUURA; FANG et al., 2006; MCFARLAND et al., 2014). Porém, recentemente descobriu-se que a presença de interrupções ATTCT está

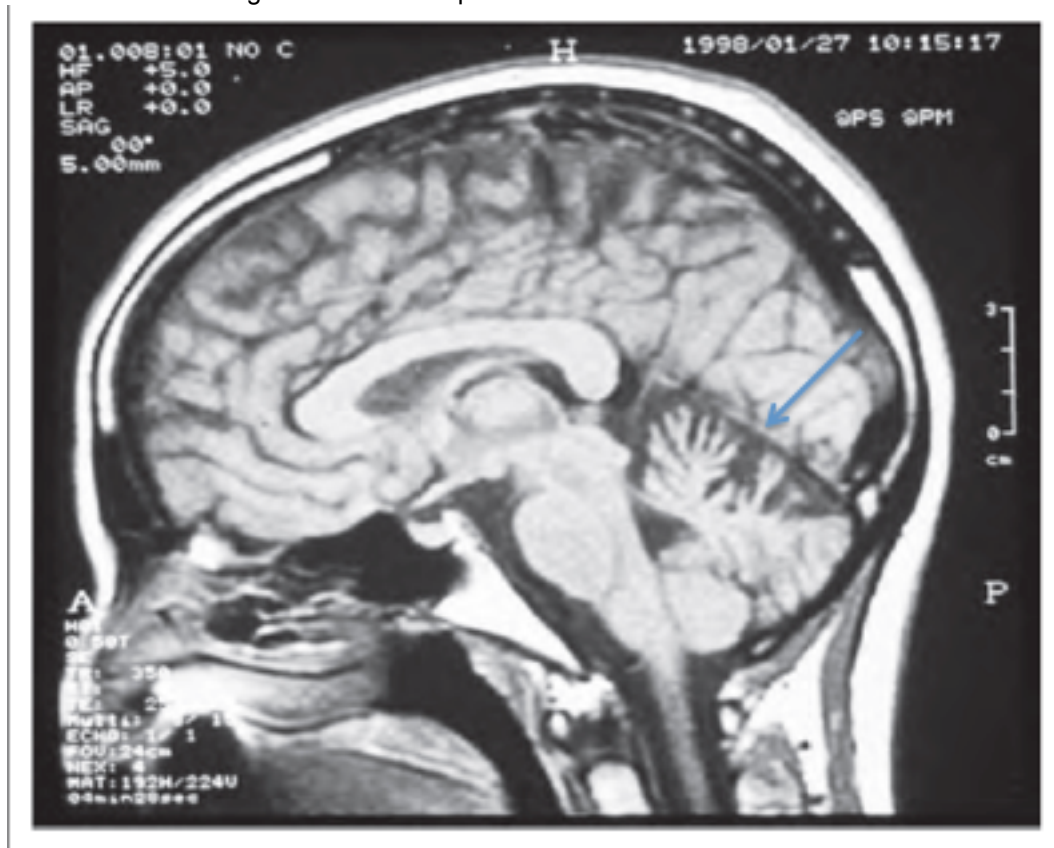
associada a um risco maior de desenvolver o fenótipo com epilepsia (MCFARLAND et al., 2014).

Na Argentina, pacientes com AEC10 apresentavam ascendência entre espanhóis e ameríndios. Da família estudada seis pacientes apresentavam a doença e dois foram estudados, estes apresentando ataxia cerebelar, alterações cognitivas, epilepsia associadas a parkinsonismo rígido acinético em um paciente e distonia cervical em outro. Estes pacientes apresentavam uma expansão de aproximadamente 1.100 repetições do gene ATXN10 (GATTO et al., 2007).

O estudo da descoberta da AEC10 na Venezuela descreveu uma família com cinco pacientes sintomáticos (GALLARDO; SOTO, 2009). Um deles foi detalhado no estudo e apresentava ataxia cerebelar, epilepsia e disfunção cognitiva, apresentando uma expansão de aproximadamente 4.400 repetições do gene ATXN10. Dentre os outros familiares afetados, três apresentavam epilepsia e um apresentava tremor cefálico. A mais nova publicação o caso de um paciente diagnosticado com AEC10 residente na Itália, porém com ascendência ameríndia pura peruana (LEONARDI et al., 2014). Este paciente apresentava, assim como os outros, ataxia de marcha e epilepsia, mas ausência de comprometimento cognitivo, ausência de sinais piramidais ou extrapiramidais. Este paciente apresentava um número de 820 repetições do gene ATXN10.

Estudos de neuroimagem em pacientes com AEC10 mostram atrofia cerebelar com ausência de atrofia olivopontina ou de hemisférios cerebrais, diferenciando de outras AECs (TEIVE; ASHIZAWA, 2013) (Figura 3).

Figura 3 – RNM de paciente com AEC10



Fonte: Teive et al. (2015).

Legenda: Imagem de RNM corte sagital, mostrando atrofia cerebelar em paciente com ataxia espinocerebelar tipo 10.

2.2 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3

A AEC 3 ou DMJ é considerada a ataxia mais comum no mundo (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993; SUBRAMONY; FILLA, 2001; SOONG; PAULSON; DAS et al., 2007; RIESS et al., 2008; DURR, 2010; KLOCKGETHER, 2011). Foi descrita inicialmente em emigrantes das ilhas açorianas de São Miguel (família Machado) e Flores (família Joseph) (NAKANO; DAWSON; SPENCE, 1972; ROSENBERG et al., 1976). No Brasil a primeira publicação em revista científica foi realizada por Teive, Arruda et al. (1991), com a descrição de cinco pacientes de uma mesma família proveniente de Santa Catarina, com ascendência açoriana (TEIVE; ARRUDA et al., 1991).

Essa doença é causada por uma mutação na expansão CAG instável no gene *ataxin 3* no cromossoma 14q32.12, com um valor anormal de repetições entre 56 e 86 (SCHOLS et al., 2004; SOONG; PAULSON; DAS et

al., 2007; TEIVE, 2009; PAULSON, 2012). Neuropatologicamente é uma ataxia diferente das outras AEC (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993), sendo que as células de Purkinje do cerebelo e do núcleo olivar inferior estão relativamente preservadas. No entanto, ocorre uma perda celular no núcleo denteado do cerebelo, globo pálido, substância negra, núcleos pontinos e vários núcleos de nervos cranianos, como núcleo do oculomotor, núcleo do troclear, núcleo do nervo hipoglosso e do núcleo vestibular, assim como células do corno anterior da medula espinhal e células da coluna de Clarke (TAKIYAMA et al., 1994; TEIVE, 2009).

Sendo assim, é caracterizada pela grande heterogeneidade fenotípica e normalmente o início dos sintomas ocorrem em adultos jovens com *deficit* de marcha e equilíbrio associado à dificuldade de fala (PAULSON, 2012). Com a evolução da doença outros sintomas podem aparecer: de diferentes graus de ataxia até a necessidade do uso de cadeira de rodas; disfagia; oftalmoplegia; pseudoexoftalmia (*bulging eyes*), neuropatia periférica; sinais do trato piramidal e desordens de movimento, como parkinsonismo (LIMA; COUTINHO, 1980; SCHOLS et al., 2004; TEIVE, 2009; PAULSON, 2012; SHAKKOTTAI; FOGEL, 2013; MORO; MUNHOZ et al., 2014; ROSSI et al., 2014). Manifestações não motoras têm sido cada vez mais reconhecidas nesta doença, em especial distúrbios do sono, *deficit* cognitivo e distúrbios do humor, *deficit* olfatório, problemas nutricionais e disautonomia (TEIVE, 2009; VAN GAALLEN et al., 2011; MOSCOVICH; MUNHOZ et al., 2012; PEDROSO et al., 2013; MORO; MUNHOZ et al., 2014b ; TEIVE; ASHIZAWA, 2015).

Como em outras desordens de poliglutamina, a proteína da DMJ (Ataxin-3) acumula-se em várias regiões do cérebro (PAULSON, 2012). Essas inclusões frequentemente são encontradas no interior dos núcleos das células em uma população específica de neurônios (PAULSON; DAS et al. 1997; SCHMIDT et al., 1998; MUNOZ et al. 2002). Essas inclusões neuronais estão presentes nos núcleos pontinos, mas também foram encontrados em outras partes do tronco cerebral, tálamo e substância negra (SUENAGA et al., 1993).

De acordo com os sinais e sintomas presentes, indivíduos com DMJ podem ser divididos em subtipos fenotipicamente distintos. Três fenótipos típicos foram propostos por Coutinho e Andrade (1978): (i) tipo 1 (tipo

Joseph) – tem início precoce e curso clínico mais grave associado à distonia, sinais piramidais, ataxia de marcha e apendicular; (ii) tipo 2 (tipo Thomas) – os pacientes apresentam idade de início intermediário e *deficit* predominantemente cerebelares e piramidais; (iii) pacientes com o tipo 3 (tipo Machado) apresentam início mais tardio da doença, sintomas menos graves, com ataxia de marcha e membros e sinais piramidais e de mirada ocular variáveis (BETTENCOURT; LIMA, 2011).

Além desses três fenótipos amplamente conhecidos, outras variantes foram propostas. O tipo 4, uma apresentação com a tríade parkinsoniana (tremor de repouso, bradicinesia e rigidez), é quase indistinguível da doença de Parkinson (DP) idiopática responsiva à levodopa. Esses pacientes apresentam ainda sinais cerebelares leves e neuropatia sensitivo-motora distal ou amiotrofia (TUIE et al., 1995; SAKAI; KAWAKAMI, 1996; GWINN-HARDY et al., 2001; BUHMANN; BUSSOPULOS; OECHSNER, 2003).

Sakai e Kawakami (1996) relataram o caso de dois irmãos japoneses que originalmente apresentaram-se com paraplegia espástica e logo após foram descritas famílias similares, sugerindo ser este o quinto subtipo (KANEKO; NARABAYASHI et al., 1997; TEIVE; IWAMOTO et al., 2001).

O tipo 6 foi apresentado por Ishikawa e colaboradores (ISHIKAWA; MIZUSAWA et al., 1996), em um paciente com ataxia cerebelar pura. Finalmente, Moro e colaboradores (MORO; MUNHOZ et al., 2014) descreveram o tipo 7, uma forma mista que inclui ataxia de leve intensidade, sinais piramidais importantes com acentuada espasticidade e parkinsonismo rígido-acinético responsivo à levodopa. A Tabela 2 resume os diferentes subfenótipos conforme descritos acima.

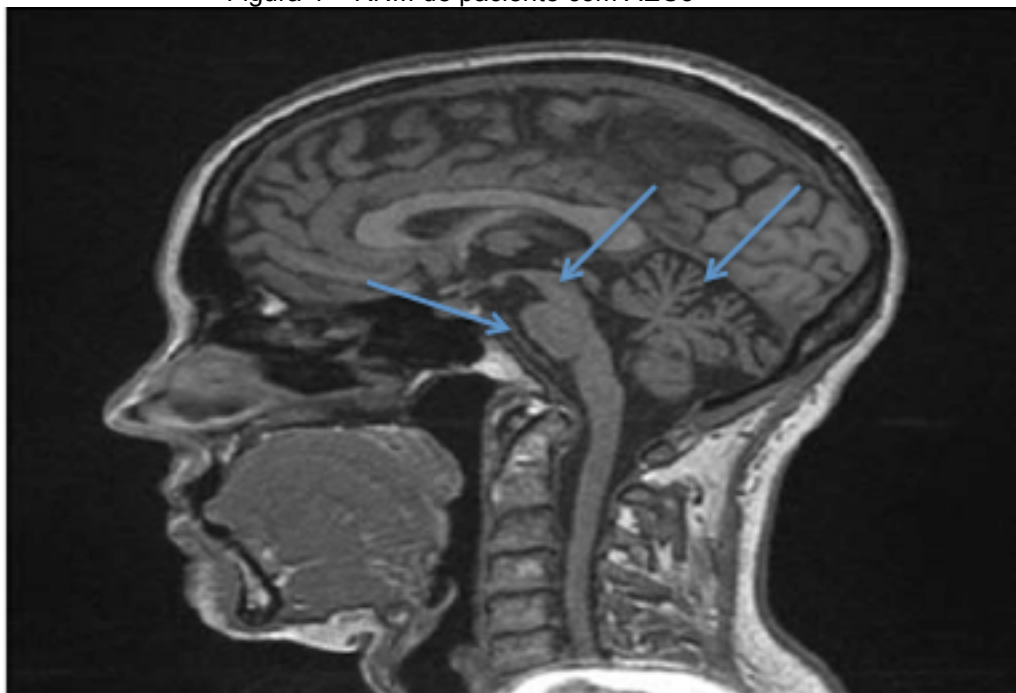
Tabela 2 – Subfenótipos da ataxia espinocerebelar tipo 3

| Subfenótipo | Características |
|---------------|--|
| Subfenótipo 1 | Ataxia – parkinsonismo-distonía |
| Subfenótipo 2 | Ataxia – sinais piramidais |
| Subfenótipo 3 | Ataxia – sinais periféricos |
| Subfenótipo 4 | Parkinsonismo |
| Subfenótipo 5 | Paraplegia espástica |
| Subfenótipo 6 | Síndrome cerebelar pura |
| Subfenótipo 7 | Tipo misto (ataxia, sinais piramidais e parkinsonismo responsivo a levodopa) |

Fonte: Modificado de Moro et al. (2014).

Estudos utilizando neuroimagem em pacientes com AEC3 mostraram a presença de atrofia pontocerebelar associada à atrofia do globo pálido interno, tálamo, substância negra e lobos frontal e temporal (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993; MURATA; YAMAGUCHI et al., 1998; SCHOLS et al., 2004; RIESS et al., 2008; TEIVE, 2009) (Figura 4).

Figura 4 – RNM de paciente com AEC3



Fonte: Riess et al. (2008).

Legenda: Imagem de RNM corte sagital, mostrando atrofia pontocerebelar e mesencefálica em paciente com ataxia espinocerebelar tipo 3.

Estudos utilizando tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) cerebral mostraram anormalidades da perfusão nos lobos parietais, porção inferior dos lobos frontais, porção mesial e lateral dos lobos

temporais, gânglios da base, e vermis e hemisférios cerebelares (ETCHEBEHERE; CENDES et al., 2001). Outro estudo com tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18F-fluorodeoxiglicose (18F-FDG) realizado em sete indivíduos assintomáticos com mutação no gene ATXN3 mostrou alterações subclínicas do consumo de FDG nos hemisférios cerebelares, tronco, e córtex dos lobos occipital, parietal e temporal, sugerindo atividade pré-clínica da doença (SOONG; LIU, 1998).

No que concerne ao tratamento da DMJ ainda faltam medicações específicas para o tratamento, bem como para as outras formas de AEC. Porém, existem tratamentos para tratar e aliviar os sinais clínicos – como espasticidade (CORREIA; COUTINHO et al. 1995; OGAWA, 2004), parkinsonismo (TUIE et al., 1995; BUHMANN; BUSSOPULOS; OECHSNER, 2003), distonia, disfagia – e assim proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes (NANDAGOPAL; MOORTHY, 2004; BETTENCOURT; LIMA, 2011).

2.3 A OLFAÇÃO

A olfação normalmente é um sentido negligenciado, pois raramente é investigado na prática clínica, em que os doentes muitas vezes desconhecem seu *deficit* olfatório (DOTY; REYES et al., 1987; MURPHY et al., 2002).

A fisiologia relacionada com o odor merece atenção especial já que exibe características que a distingue de outros estímulos sensoriais. O olfato pode mudar o estado afetivo das pessoas e relembrar experiências pessoais relacionadas com a origem do cheiro (SAVIC, 2001).

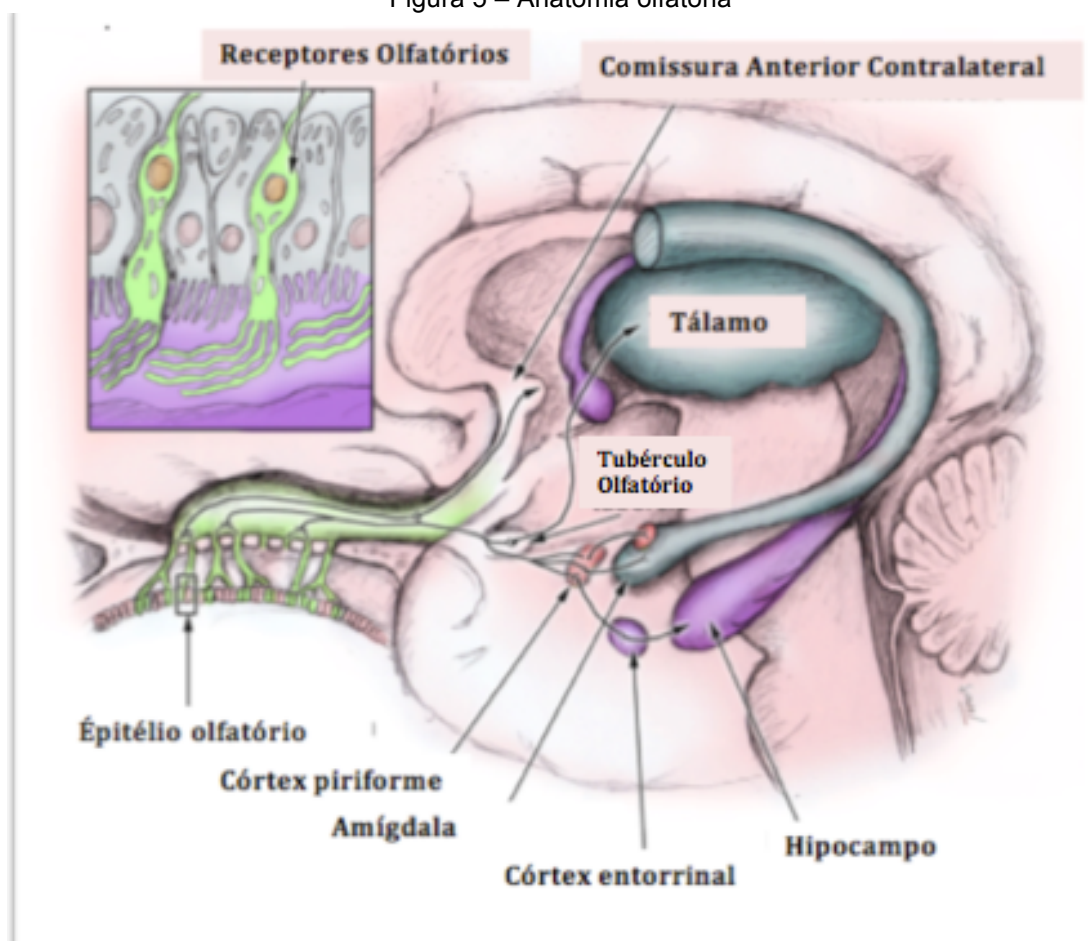
Nos mamíferos, os odores são detectados por milhões de neurônios sensoriais olfativos que estão localizados em um neuroepitélio especializado que reveste toda a cavidade nasal posterior. Cada neurônio estende cílios para o lúmen nasal e projeta um único axônio para o bulbo olfatório. A interpretação do odor começa quando este se liga a um receptor de proteína G. Acredita-se que existam mais de 1.000 receptores nos mamíferos e cada neurônio olfatório pode ativar apenas um tipo de receptor, mas vários odores podem ativar o mesmo receptor (BUCK, 1996; SAVIC, 2001).

O epitélio olfatório é dividido em pelo menos quatro áreas, as quais

cada uma expressa um grupo diferente de receptor (RESSLER; SULLIVAN; BUCK, 1993). Esta organização por áreas também é mantida no bulbo olfatório. No entanto, seu significado funcional ainda não foi esclarecido. Acredita-se que cada área retransmita a informação para diferentes partes do cérebro (RESSLER; SULLIVAN; BUCK., 1993).

Depois de entrar na cavidade craniana, as fibras nervosas olfatórias conectam-se às células do bulbo olfatório, que, através do trato olfatório e tubérculo, projetam as fibras para o córtex olfatório (POWELL; COWAN; RAISMAN, 1965). Esta projeção ocorre ipsilateralmente. Os dois tratos olfatórios são, no entanto, ligados uns aos outros através do núcleo olfatório anterior e da comissura anterior (POWELL; COWAN; RAISMAN, 1965; SAVIC, 2001; LOMBION et al., 2009).

Figura 5 – Anatomia olfatória



Fonte: Modificado de <http://descartes.tpe.perso.sfr.fr/fonctionnement_odorat.html>.

Estudos prévios mostraram que as funções olfatórias são executadas melhor por mulheres do que por homens (DOTY; SHAMAN et al., 1984; KOBAL; KLIMEK et al., 2000). Além disso, estas observações parecem ser válidas em diferentes contextos culturais (DOTY; APPLEBAUM et al., 1985; BENGTSSON et al., 2001).

Assim como existe esta diferença do olfato no gênero, também ocorre uma diferença quando comparados jovens e idosos, uma vez que o processo de envelhecimento está relacionando com o *deficit* olfativo. O melhor desempenho olfativo ocorre entre 20 e 40 anos e começa a diminuir de forma constante a partir dessa idade, muitas vezes resultando em anosmia completa em pessoas idosas (KOVACS, 2004). A base estrutural do *deficit* olfatório durante o envelhecimento pode ser parcialmente explicada pela perda da superfície do epitélio olfatório, o qual com frequência é substituído por um epitélio respiratório metaplásico (PAIK et al., 1992; KOVACS, 2004). No bulbo olfatório, o número das células mitrais é continuamente decrescente com a idade e a espessura das camadas do bulbo fica mais fina; sendo assim, estima-se que o bulbo olfatório adulto contém cerca de 60.000 células mitrais na idade de 25 anos e apenas 14.500 com a idade de 95 (BHATNAGAR et al., 1987).

Encontram-se assim *deficit* no limiar olfativo, na identificação de odores e na memória olfativa de pessoas idosas (CAIN et al., 1983; MURPHY, 1983; DOTY; SHAMAN et al., 1984; JACK et al., 1998; JERNIGAN et al., 2001).

Pesquisas utilizando diagnóstico por imagem mostraram uma reduzida ativação em áreas específicas do sistema olfativo em idosos (YOUSEM; MALDJIAN et al., 1999). Os adultos jovens apresentaram maior ativação cerebral induzida por odorante em várias partes da via olfatória, incluindo a região perisilviana e o córtex frontal (YOUSEM; MALDJIAN et al., 1999; FERDON; MURPHY, 2003).

Ferdon e Murphy (2003) demonstraram em um estudo de ressonância magnética funcional com dez adultos jovens e dez adultos idosos que os participantes idosos em comparação aos jovens apresentaram uma reduzida ativação do cerebelo nos lóbulos superior e inferior semilunar, regiões previamente identificadas no processamento de odor. Neste mesmo estudo,

ambos os grupos apresentaram níveis semelhantes de ativação no lóbulo posterior quadrangular. No estudo de Yousem, Maldjian et al. (1999), utilizando ressonância magnética funcional, mostrou-se uma ativação reduzida em idosos em diversas áreas como no córtex orbitofrontal, ínsula e córtex piriforme.

2.3.1 Ativação Cerebelar Durante a Olfacção

O cerebelo humano, que tem sido visto como um centro de coordenação motora, contém mais neurônios que o restante do cérebro e está conectado estruturalmente com a maioria das subdivisões do SNC, incluindo os gânglios da base, diencéfalo, sistema límbico, tronco encefálico e medula. Sendo assim, não é considerado como parte do sistema olfatório, mas a atividade cerebelar tem sido consistentemente observada em estudos de imagem funcional do olfato (QURESHY et al., 2000; SAVIC, 2002a; SAVIC, 2002b; SAVIC; GULYAS et al., 2002).

A função do cerebelo na olfacção tem sido proposta, mas nunca totalmente esclarecida e as vias anatômicas que levam essa conexão ainda não foram demonstradas. No entanto, Yousem, Williams et al. (1997) mostraram achados de ressonância magnética em cinco homens adultos com olfato inalterado, mostrando uma estimulação da região orbitofrontal e cerebelar nestes pacientes, sugerindo que o cerebelo está envolvido na discriminação sensorial e na atenção necessária para realizar as tarefas.

O estudo de Hummel e Kobal (1992), utilizando imagens de ressonância magnética funcional, mostrou marcada atividade cerebelar durante a indução do olfato, que é independente do que apenas inspirar nas RNM após indução do odor foram encontradas atividades dos hemisférios cerebelares laterais posteriores. Durante a discriminação de odores ocorreu uma ativação do lóbulo semilunar superior e regiões dos lobos quadrangulares posteriores e apenas cheirar (inspirar) ativou o lóbulo central direito e as áreas do vértex anterior (QURESHY et al., 2000; SAVIC, 2002a; SAVIC, 2002b; SAVIC; GULYAS et al., 2002).

Sobel et al. (1998), utilizando a ressonância magnética funcional, demonstraram a ativação do cerebelo relacionada à olfacção dependente da

concentração do odorante, reforçando a ideia de um papel para o cerebelo no olfato. No entanto, o mesmo estudo mostrou ativação do cerebelo durante a inspiração de ar insípido (não odorante), no qual sugere a hipótese do cerebelo manter uma função no mecanismo de *feedback* na regulação da inspiração. Em outro estudo funcional, Qureshy et al. (2000) mapearam o cérebro humano durante o processamento olfativo e relataram uma ativação cerebelar durante a nomeação do cheiro indicado, sugerindo que o cerebelo pode ter um papel no processamento cognitivo-olfativo.

Savic em quatro diferentes estudos (2001; 2002a; 2002b; SAVIC; GULYAS et al., 2002) usando ressonância magnética funcional ou PETscan demonstraram que o cerebelo é ativado durante discriminação do odor, a memória de reconhecimento do odor e durante o inspirar.

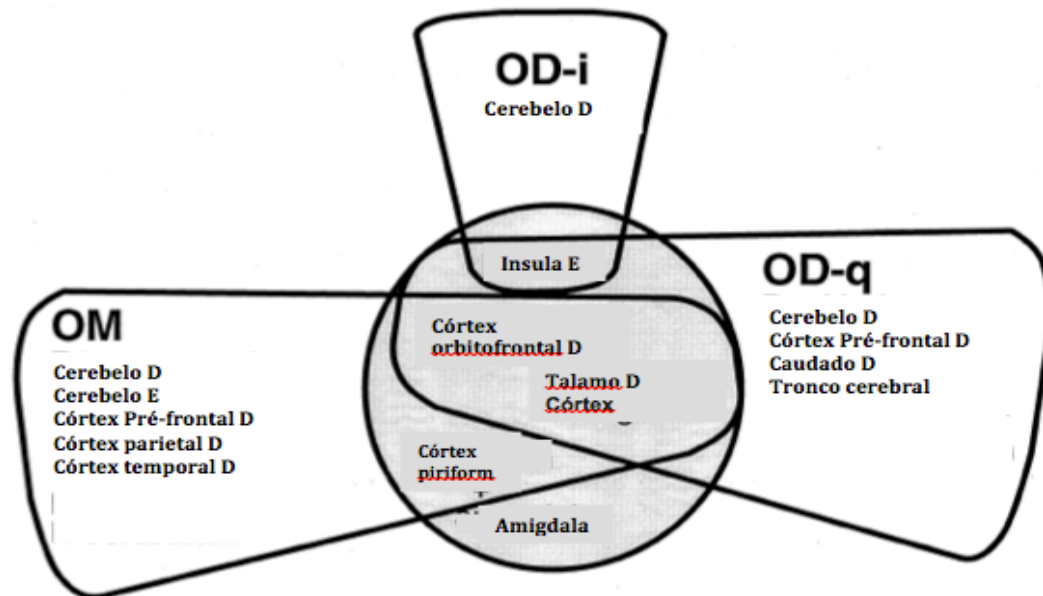
2.3.2 Processamento do Odor

Como o cérebro humano processa a percepção, discriminação e o reconhecimento dos odores ainda não está muito claro, porém estudos com PETscan têm demonstrado a ativação cerebral durante as tarefas de memória olfativa (SAVIC, 2001). Os padrões de ativação cerebral foram estudados por Savic em diversos estudos (SAVIC; GULYAS et al., 2000; SAVIC, 2001; SAVIC, 2002a; SAVIC, 2002b; SAVIC; GULYAS et al., 2002) e foram divididos em cinco tarefas diferentes: com cheiro de ar inodoro (AS), odores individuais (OS), discriminação de intensidade do odor (OD-i), discriminação de qualidade do odor (OD-q) e memória de reconhecimento do odor (OM) (SAVIC, 2001). Sendo assim, foi então relatado que as funções olfativas são mediadas por regiões comuns. OS ativa a amígdala, o córtex piriforme, o córtex orbitofrontal, a ínsula, o córtex cingulado e o tálamo.

Dependendo da tarefa, os diversos subgrupos dessas regiões foram recrutados juntamente com outras áreas, como pode ser visto em: OD-i e OD-q, envolvendo a ínsula esquerda e o cerebelo direito. Além disso, o tálamo, córtex cingulado, córtex orbitofrontal e o núcleo caudado. A memória de reconhecimento do odor (OM) não ativou a ínsula, mas, sim, o córtex piriforme, o córtex temporal e parietal que foram compartilhados com a OD-q. Com o aumento da complexidade das tarefas, as áreas ativadas eram cada

vez mais conectadas com as regiões do sistema operacional específico. Por exemplo, cerebelo direito foi ativado por todas as três tarefas (OD-i e OD-q e OM), o tronco encefálico (mesencéfalo) e o córtex pré-frontal foram ativados por OD- q e OM , mas não em OD-i (SAVIC, 2001).

Figura 6 – Áreas ativadas no processamento do odor



Fonte: Modificado de Savic (2001).

Legenda: Discriminação de intensidade do odor (OD-i), discriminação de qualidade do odor (OD-q), memória de reconhecimento do odor (OM), direita (D) esquerda (E).

2.3.3 Olfacção nas Doenças Neurodegenerativas

Os distúrbios da olfacção têm sido relatados em várias condições neurológicas, como traumatismo cranioencefálico, esclerose múltipla, esquizofrenia, migrânea, epilepsia, transtorno obsessivo compulsivo, doença de Alzheimer e doença de Parkinson (AHLSSKOG et al., 1998; MESHOLAM et al., 1998; SMEJKAL; DRUGA; TINTERA, 2003; MAINLAND et al., 2015; SILVEIRA-MORIYAMA; GUEDES et al., 2008; SILVEIRA-MORIYAMA; MUNHOZ et al., 2010).

Os achados do *deficit* olfatório em pacientes com AEC aumenta o vasto conhecimento do *deficit* olfatório nas doenças neurodegenerativas. Apesar dos testes de olfacção normalmente utilizados serem simples, não invasivos e relativamente baratos comparados a outros testes usados para

diagnóstico precoce e diagnóstico diferencial de quadros de ataxias e parkinsonismo, ele é pouco utilizado na prática clínica. Isso se deve em parte à falta de divulgação, mas também ao fato de não haver na literatura médica dados significativos comparando os impactos do uso dos diferentes testes comercialmente disponíveis atualmente.

A importância clínica do acometimento do sistema olfatório em pacientes com ataxias tem sido cada vez mais enfatizada, uma vez que demonstrado o grau de comprometimento olfatório, pode-se assim auxiliar no diagnóstico diferencial entre outras condições neurodegenerativas que têm características clínicas em comum e são motivo constante de confusão diagnóstica.

2.3.4 Testagem Olfativa

Existem três principais modalidades de testagem olfativa através de métodos psicofísicos, entre eles encontram-se testes que avaliam a capacidade olfatória. As três principais modalidades destes são: identificação de odores, discriminação de odores e detecção do limiar olfatório (DOTY, 2007; LOTSCH; REICHMANN; HUMMEL, 2008).

Os testes de identificação de odores, constituem a modalidade mais utilizada clinicamente e se caracteriza por um único odor, no qual o sujeito deve identificar dentre algumas opções (normalmente são utilizadas quatro opções). É um teste de fácil utilização, porém pode ser afetado por diferenças culturais.

O *Sniffin' Sticks* (SS) uma bateria europeia de 16 canetas com odores. A validação deste teste no Brasil mostrou boa aplicabilidade no diagnóstico da doença de Parkinson (SILVEIRA-MORIYAMA; CARVALHO et al., 2008). É um teste portátil e reutilizável para a avaliação da capacidade olfatória e de baixo custo (MCKINNON et al., 2007; SEO; HUMMEL, 2009; HUDSON et al., 2012; MOSCOVICH; MUNHOZ et al., 2012; ANTISOV et al., 2014; GALVEZ et al., 2014; COMOGLU et al., 2015; FJAELDSTAD et al., 2015; REDEN et al., 2015).

2.3.5 O Projeto de Estudo da Olfacção em AEC10 e AEC3 no CHC-UFPR

Neste trabalho decidimos estudar a olfacção em pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10, uma vez que o Ambulatório da Unidade de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR é um serviço de referência no sul do país, contando com mais de 200 famílias com ataxia autossômica dominante já catalogadas. Visto o grande número de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10 em nosso meio e sendo uma doença rara, percebemos a importância de nos aprofundar neste assunto para colaborar com as pesquisas e assim ajudar os pacientes. Seguindo a mesma linha, outros estudos com ataxia espinocerebelar tipo 10 estão sendo elaborados no mesmo ambulatório.

Previamente foi realizado um estudo em olfacção e ataxias pelo mesmo grupo, porém com um número menor de pacientes e agrupando diferentes tipos AEC. Sendo assim, decidimos, neste estudo, pesquisar sistematicamente a olfacção nos pacientes com AEC10 e AEC3, por serem as mais prevalentes em nosso país, utilizando o SS devido à sua praticidade, seu custo e por ser validado no Brasil.

3 OBJETIVOS

Foram objetivos desta pesquisa:

1. Comparar a olfação utilizando o teste de identificação de odores (*Sniffin Sticks*) entre os pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10 e pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 3.
2. Comparar a olfação nos pacientes com ataxias espinocerebelares tipo 10 e tipo 3 com a doença de Parkinson.
3. Comparar a olfação nos pacientes com ataxias espinocerebelares tipo 10 e tipo 3 com controles saudáveis.
4. Correlacionar o *déficit* olfativo dos pacientes com ataxias espinocerebelares tipo 10 e tipo 3 com o número de expansão de trinucleotídeos e pentanucleotídeos no gene, com a duração das doenças e com o escore do Miniexame Mental.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal do tipo caso-controle comparando pacientes com AEC tipo 10 e AEC tipo 3, indivíduos sadios e pacientes com a doença de Parkinson.

4.2 CASUÍSTICA

Foram selecionados 30 pacientes com AEC tipo 10, 30 pacientes com AEC tipo 3, 30 pacientes com DP e 100 controles. Os pacientes foram selecionados no ambulatório de Distúrbios do Movimento, do Serviço de Neurologia, do CHC-UFPR. Os controles foram selecionados aleatoriamente entre acompanhantes dos pacientes, trabalhadores do próprio CHC-UFPR e fora da instituição através de contato pessoal.

Para os critérios de inclusão dos pacientes com ataxia espinocerebelar, os pacientes deveriam ter um dos dois:

- a) presença dos sinais neurológicos que levam ao diagnóstico dessa síndrome, assim como a confirmação por teste genético;
- b) presença dos sinais neurológicos que levam ao diagnóstico dessa síndrome e familiar do paciente com confirmação da doença por teste genético.

Os critérios de inclusão para pacientes com a doença de Parkinson foram: presença de sinais neurológicos para o diagnóstico da doença, conforme o critério do *Queen Square Brain Bank*, ou seja, apresentar bradicinesia associada a um ou mais dos outros três sintomas cardinais, como tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural (HUGHES et al., 1992).

Os critérios de inclusão para os controles foram:

- a) ausência de acometimento neurológico;
- b) ausência de doença respiratória alta aguda, como gripe, sinusite e rinite;
- c) ausência de traumatismo cranioencefálico prévio.

Os critérios de exclusão para todos os grupos foram:

- a) os sujeitos que obtiveram pontuação inferior a 18 no Miniexame do Estado Mental (MEEM) (ROVNER; FOLSTEIN, 1987; BRUCKI et al., 2003), devido ao possível impedimento em realizar os testes do olfato e assinar o termo de consentimento informado;
- b) os sujeitos com doença respiratória alta aguda (gripe, sinusite, rinite) que pudesse interferir na detecção do cheiro no momento do teste.

Os critérios de exclusão para os pacientes com a Doença de Parkinson foram:

- a) Foram excluídos do estudo pacientes com a Doença de Parkinson com idade abaixo de 50 anos, por correrem o risco de serem portadores de alguma forma genética da doença e estes já demonstraram apresentar um sentido da olfação mais preservado que os com a Doença de Parkinson Idiopática (KERTELGE et al., 2010).

Consentimento informado: o consentimento informado para os propósitos da pesquisa foi obtido de todos os pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo I).

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

O exame do paciente com ataxia foi focado em avaliar todos os sistemas afetados. Durante o exame neurológico são realizados testes de força, tônus muscular, coordenação, sistema vestibular, sistema proprioceptivo consciente e da função cortical. Os pacientes com ataxia tendem a compensar o equilíbrio ampliando sua base de apoio (disbasia). Pacientes apresentam dificuldades no equilíbrio dinâmico, não conseguindo fazer a marcha pé ante pé e apresentam oscilações, desvios, insegurança, alargamento da base, assinergia de tronco que não acompanha os membros inferiores, passos de tamanhos diferentes. A coordenação está alterada

apresentando dismetria e disdiadococinesia. Também podem ocorrer decomposição de movimentos, rechaço positivo. Normalmente apresentam associado alteração de voz, da motricidade ocular extrínseca e do trofismo muscular (MARIOTTI; FANCELLU; DI DONATO, 2005; SHAKKOTTAI; FOGEL, 2013).

Em nosso estudo a avaliação clínica foi realizada através de questionários padronizados durante a visita os prontuários médicos revisados e foram coletados os seguintes dados demográficos e clínicos (Anexo II):

- a) dados pessoais: idade, data de nascimento, gênero, ocupação;
- b) dados sobre tabagismo (fumou ou nunca fumou);
- c) história familiar de doença neurológica ou condição psiquiátrica;
- d) presença ou ausência de sinusite crônica ou problema nasal;
- e) autoavaliação subjetiva da própria capacidade olfativa e gustativa;
- f) (para os pacientes) diagnóstico clínico, duração da doença, manifestações da doença, preenchimento de escalas de avaliação (SARA), medicações em uso e já utilizadas;
- g) (para todos os sujeitos) MEEM (BRUCKI et al., 2003) (Anexo III);
- h) número de expansão do gene para aqueles com teste genético.

4.4 ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA)

A graduação motora da ataxia foi avaliada através da Escala para Avaliação e Graduação de Ataxia (SARA – *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*), desenvolvida por Schmitz-Hubsch et al. (2006) com o objetivo de avaliar a gravidade da ataxia de uma maneira mais fácil e prática. É uma escala clínica, baseada em uma avaliação semiquantitativa de ataxia cerebelar em um nível de imparidade. A escala possui 8 itens relacionados à marcha postural, sentada, fala, teste index – nariz, teste de perseguição movimentos alternados rápidos de mãos e teste do calcanhar. Embora o cerebelo esteja diretamente envolvido na coordenação dos movimentos oculares, funções oculomotoras não são consideradas neste teste. Este teste foi submetido a um rigoroso processo de validação envolvendo três estudos multicêntricos grandes em pacientes com e sem ataxia, assim como em pacientes saudáveis (SCHMITZ-HUBSCH et al., 2006). A escala foi traduzida e

validada para o português brasileiro e aplicada em 30 pacientes, demonstrando boa confiabilidade e validade (BRAGA-NETO; GODEIRO-JUNIOR et al., 2010). Esta escala pode ser encontrada no Anexo IV.

4.5 AVALIAÇÃO OLFATÓRIA

Neste estudo foi utilizado o SS16. Este teste consiste de questionário múltipla escolha, em que o indivíduo deve cheirar o material odorante (no caso do SS, 16 canetas numeradas que contêm cada uma um odor) e então marcar uma das quatro respostas disponíveis como a mais apropriada. A aplicação do teste de olfato foi realizada apresentando as canetas uma a uma, as quais eram aproximadas a cerca de 2 cm das narinas do sujeito por aproximadamente três segundos e com intervalo em torno de 20 segundos entre a apresentação de cada uma (Anexo V).

As opções de cada item do teste eram lidas pelo examinador ao participante. As opções escolhidas eram marcadas pelo examinador em folha à parte, assinalando se a resposta estava ou não correta. Os itens deste teste estão representados no quadro abaixo e uma ilustração do mesmo é fornecida pela Figura 7.

Figura 7 – Dezesesseis canetas numeradas que contêm cada uma um odor



Fonte: Arquivo pessoal.

Quadro – Itens do teste de identificação de odores Sniffin' Sticks

| Itens do SS16 | Opções | | | |
|---------------|-----------|---------------|-----------|--------------------|
| | 1 | Laranja* | Morango | Amora |
| 2 | Fumaça | Couro* | Cola | Gramma |
| 3 | Mel | Chocolate | Baunilha | Canela* |
| 4 | Cebolinha | Pinho Sol | Menta* | Cebola |
| 5 | Coco | Nozes | Banana* | Cereja |
| 6 | Pêssego | Limão-galego* | Maçã | Laranja-lima |
| 7 | Alcaçuz* | Menta | Cereja | Bolacha |
| 8 | Mostarda | Bala de menta | Borracha | Solvente de tinta* |
| 9 | Cebola | Alho* | Repolho | Cenoura |
| 10 | Cigarro | Vinho | Café* | Fumaça |
| 11 | Melão | Laranja | Pêssego | Maçã* |
| 12 | Cravo* | Canela | Pimenta | Mostarda |
| 13 | Pera | Pêssego | Ameixa | Abacaxi* |
| 14 | Camomila | Rosa* | Framboesa | Cereja |
| 15 | Anis* | Mel | Pinga | Pinho Sol |
| 16 | Pão | Queijo | Peixe* | Presunto |

Nota: Item correto marcado com um asterisco.

4.6 ANALISE GENÉTICA

Coleta do material

O material para análise foi obtido a partir do sangue periférico. Foram colhidos por venólise, com o sistema de *vacuntainer*, 5 mL de sangue da veia anticubital e colocados em tubos contendo anticoagulante ácido etilenodiamino tetracético (EDTA). O estoque foi feito a -20°C até a extração do DNA para análise.

Extração do DNA

O DNA genômico foi extraído no Laboratório Genética (Curitiba-PR), sob coordenação do Prof. Dr. Salmo Raskin, a partir de linfócitos do sangue periférico dos pacientes, utilizando-se de técnicas padronizadas publicadas em manuais como o de Sambrook e Russel (2001): *Molecular Cloning: a laboratory manual*, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press (SAMBROOK; RUSSELL, 2001).

Testagem para mutações

Reação em Cadeia da Enzima DNA Polimerase (PCR)

O DNA genômico foi extraído no Laboratório Genética (Curitiba-PR), sob coordenação do Prof. Dr. Salmo Raskin, a partir de linfócitos do sangue periférico dos pacientes, utilizando-se de técnicas padronizadas publicadas previamente (SAIKI et al., 1986).

Em 1985 foi desenvolvida a técnica de Reação em Cadeia da enzima DNA Polimerase (PCR, Polymerase Chain Reaction). A PCR permite a produção de grandes quantidades de um determinado segmento de DNA a partir de apenas uma molécula de DNA, sem a necessidade de introduzir esta molécula de DNA em bactérias. Trata-se de um procedimento

extremamente engenhosos que revolucionou sobremaneira a análise de DNA.

As três etapas constituintes de cada ciclo necessárias para a síntese de qualquer DNA por PCR são:

1) Desnaturação: Em que a fita dupla do DNA molde é termicamente desnaturada em suas fitas simples;

2) Anelamento (hibridização): os oligonucleotídeos (primers) anelam-se por complementariedade às fitas do DNA molde a uma temperatura mais baixa do que a utilizada na etapa anterior;

3) Extensão (alongamento, síntese): Os primers anelados ao DNA molde servem como ponto de partida para o DNA Polimerase sintetizar uma fita complementar a uma das fitas do DNA molde, incorporando os desoxirribonucleotídeos da mistura de reação. No final desta etapa são geradas cópias adicionais da sequência do DNA molde situadas entre os dois primers (SAIKI et al., 1986).

A PCR, dessa forma, possibilita a produção de numerosas cópias de sequências específicas de DNA.

A técnica de PCR acima descrita, de forma resumida, associada a outras técnicas, como, por exemplo, a técnica conhecida como Southern Blot, tem sido utilizada para a investigação de inúmeras doenças neurológicas hereditárias, incluindo as AEC.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios-padrões. Variáveis qualitativas foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação dos grupos (controle, AEC 3, AEC 10 e Parkinson) em relação a variáveis quantitativas foi considerado o modelo de análise de variância com um fator (ANOVA). O teste LSD (*Least Significant Difference*) foi considerado para as comparações múltiplas post-hoc. As comparações dos grupos em relação ao escore do Mini Mental foram feitas usando-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para as comparações desses grupos em relação ao escore de olfação, controlando-se idade, sexo e tabagismo, foi considerado o modelo de análise de covariância. Para a comparação dos grupos em relação a variáveis qualitativas foi usado o teste de Qui-quadrado. A associação entre duas variáveis quantitativas foi avaliada estimando-se o coeficiente de correlação de Spearman. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de p menores que 0,05 indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

5.1 RESULTADOS

Para a análise apresentada a seguir foram considerados 44 indivíduos do grupo controle selecionados a partir do método *Propensity Score* (escore de propensão), que visou selecionar controles que tivessem a maior similaridade possível com os casos (AEC10 e AEC3), assim como um total de 30 pacientes com AEC10 provenientes de 14 famílias não relacionadas, 30 pacientes com AEC3 e 30 pacientes com a DP.

5.2 AVALIAÇÃO DA HOMOGENEIDADE DOS GRUPOS EM RELAÇÃO À IDADE, SEXO E TABAGISMO

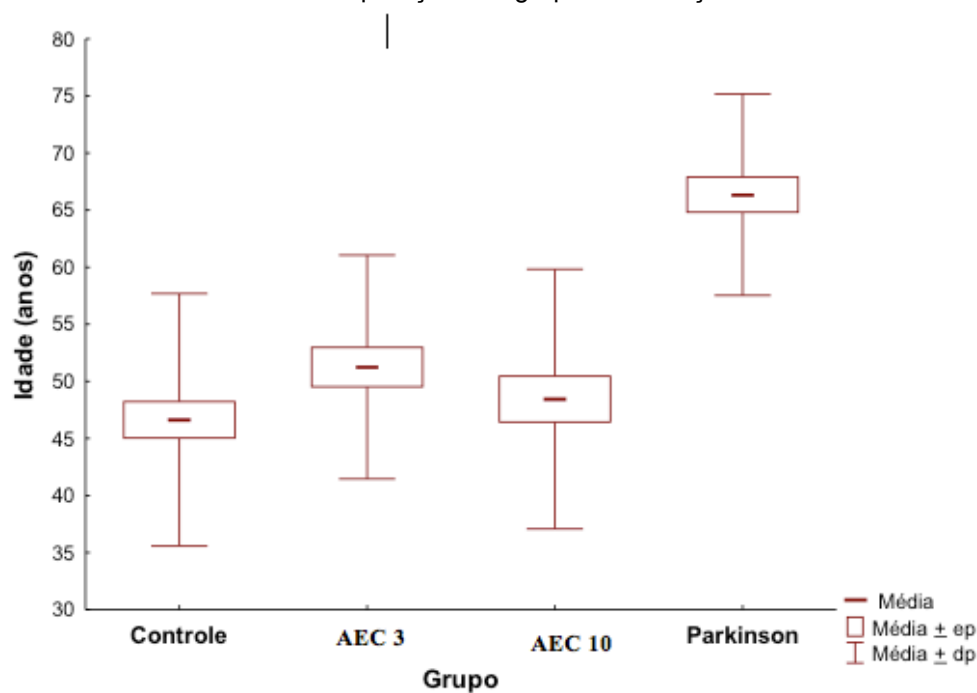
Ao comparar os grupos do estudo em relação à média de idade e a distribuições de sexo e tabagismo, os resultados indicaram homogeneidade dos grupos controle, AEC 3 e AEC 10. O grupo de Parkinson, diferentemente dos demais, apresentou-se com maior média de idade e com presença menor de tabagistas. Na Tabela 3 são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis de acordo com os grupos e os valores de p dos testes estatísticos.

Tabela 3 – Avaliação dos grupos em relação a idade, sexo e tabagismo

| Variável | Grupo | | | | Valor de p* | Valor de p** |
|---------------|----------------------|------------------|-------------------|-----------------------|-------------|--------------|
| | Controle (n = 44) | AEC3 (n = 30) | AEC10 (n = 30) | Parkinson (n = 30) | | |
| Idade (anos) | 46,6 +- 11,1 | 51,3 +- 9,8 | 48,5 +- 11,4 | 66,4 +- 8,8 | 0,201 | < 0,001 |
| Sexo feminino | 30 (68,2%) | 16 (53,3%) | 17 (56,7%) | 13 (43,3%) | 0,384 | 0,196 |
| Tabagismo | 21 (47,7%) | 10 (33,3%) | 14 (46,7%) | 2 (6,7%) | 0,427 | < 0,001 |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número; * excluindo Parkinson; ** incluindo Parkinson; ANOVA com um fator, p < 0,05.

Gráfico 1 – Comparação dos grupos em relação à idade



Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; ep – erro-padrão; dp – desvio-padrão.

5.3 DADOS CLÍNICOS DOS PARTICIPANTES COM ATAXIAS E PARKINSON

A idade de início dos sintomas nos três grupos de pacientes, assim como a duração da doença, estão detalhadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Avaliação dos grupos em relação ao início e duração da doença

| Grupo | Variável | n | Média | Desvio padrão | Mediana | Mínimo | Máximo |
|-----------|-------------------|----|-------|---------------|---------|--------|--------|
| AEC3 | Duração da doença | 30 | 11,3 | 6,6 | 10,4 | 1,20 | 25,0 |
| | Início da doença | 30 | 39,9 | 9,0 | 40 | 24 | 62 |
| AEC10 | Duração da doença | 30 | 14,2 | 11,0 | 13,5 | 1,0 | 37 |
| | Início da doença | 30 | 34,1 | 10,0 | 33,5 | 14 | 60 |
| Parkinson | Duração da doença | 30 | 8,4 | 4,5 | 8 | 2 | 20 |
| | Início da doença | 30 | 57,9 | 10,5 | 59,4 | 36,5 | 82,3 |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número.

5.4 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO AO ESCORE DE OLFAÇÃO

Inicialmente, os grupos foram comparados em relação ao escore do SS-16 e diferenças significativas foram encontradas para o grupo de Parkinson quando comparado com os outros três grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos AEC3, AEC10 e controle. Em seguida, os grupos foram comparados ajustando-se para as variáveis idade, sexo e tabagismo. Os resultados levaram às mesmas conclusões, ou seja, não há diferenças entre os grupos AEC3, AEC10 e controle. O grupo de Parkinson se diferencia dos demais. Na Tabela 5 são apresentadas estatísticas descritivas do escore de acordo com os grupos e os valores de p das comparações dos grupos, considerando a análise sem ajuste de covariáveis e a análise incluindo idade, sexo e tabagismo como covariáveis. Na Tabela 6 são apresentados os valores de p das comparações dos grupos dois a dois (*post-hoc*). O Gráfico 2 ilustra os resultados obtidos.

Tabela 5 – Comparação dos grupos em relação ao escore de olfação

| Grupo | Score do SS-16 | | | Valor de p* | Valor de p** |
|-----------|----------------|-------|---------------|-------------|--------------|
| | n | Média | Desvio-padrão | | |
| Controle | 44 | 12,1 | 2,0 | | |
| AEC3 | 30 | 12,3 | 1,9 | | |
| AEC10 | 30 | 11,9 | 2,9 | | |
| Parkinson | 30 | 6,6 | 2,8 | < 0,001 | < 0,001 |

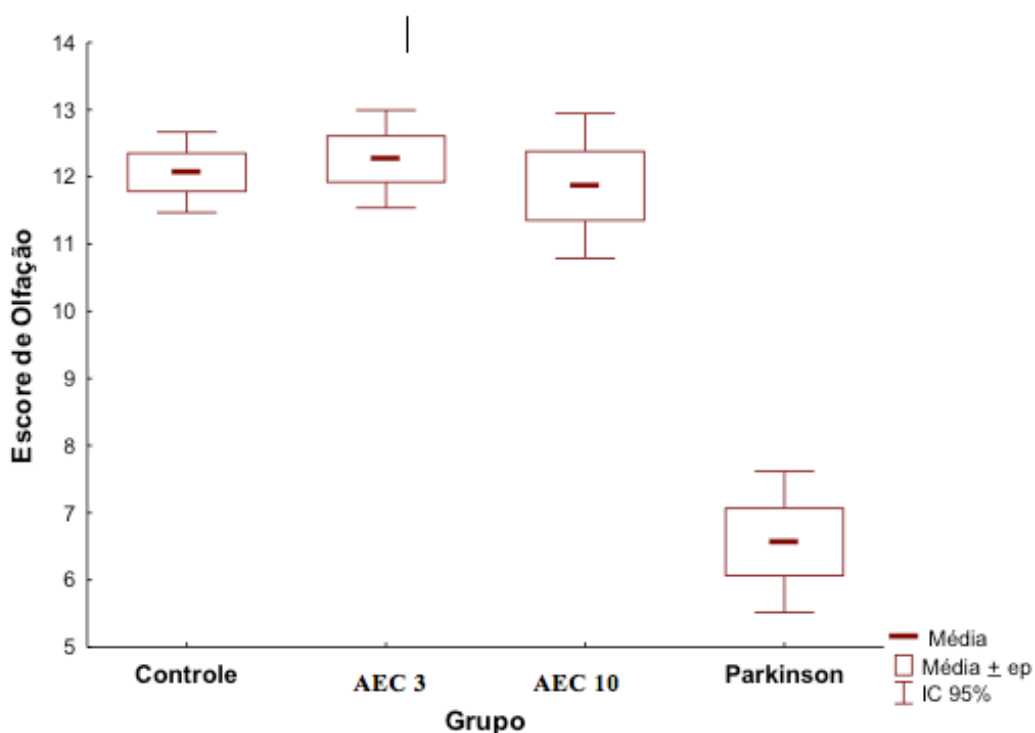
Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número; *ANOVA com um fator, $p < 0,05$; **com ajustes para idade, sexo e tabagismo (ANCOVA, $p < 0,05$).

Tabela 6 – Comparação em pares em relação ao escore de olfação

| Grupos comparados | Valor de p* | Valor de p** |
|----------------------|-------------|--------------|
| Controle x AEC3 | 0,727 | 0,672 |
| Controle x AEC10 | 0,723 | 0,737 |
| AEC 3 x AEC10 | 0,519 | 0,490 |
| Controle x Parkinson | < 0,001 | < 0,001 |
| AEC3 x Parkinson | < 0,001 | < 0,001 |
| AEC10 x Parkinson | < 0,001 | < 0,001 |

Nota: *Sem ajustes para covariáveis (ANOVA, $p < 0,05$); **com ajustes para idade, sexo e tabagismo (ANCOVA, $p < 0,05$).

Gráfico 2 – Comparação dos grupos em relação ao escore de olfação



Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; ep – erro-padrão; IC – intervalo de confiança.

5.5 COMPARAÇÃO DOS GRUPOS EM RELAÇÃO AO MEEM

Na Tabela 7 são apresentadas estatísticas descritivas do MEEM de acordo com os grupos e o valor de p do teste estatístico. Comparando a distribuição da variável MEEM entre os grupos mostrou-se uma diferença significativa entre eles ($p < 0,05$). O teste de comparações por pares de grupos para múltiplas comparações mostrou uma diferença significativa entre os grupos. Observamos assim que os três grupos de doentes (AEC3, AEC10 e DP) apresentam escores estatisticamente diferentes do grupo controle. A Tabela 8 proporciona um resumo das análises.

Tabela 7 – Comparação dos grupos em relação ao escore do MEEM

| Grupo | n | MEEM | | | | | Valor de p^* |
|-----------|----|-------|---------|--------|--------|---------------|----------------|
| | | Média | Mediana | Mínimo | Máximo | Desvio-padrão | |
| Controle | 44 | 28,0 | 29,5 | 22 | 30 | 2,5 | 0,009 |
| AEC3 | 30 | 26,6 | 28 | 18 | 30 | 3,2 | |
| AEC10 | 30 | 26,2 | 27 | 18 | 30 | 3,1 | |
| Parkinson | 30 | 26,6 | 27 | 20 | 30 | 2,4 | |

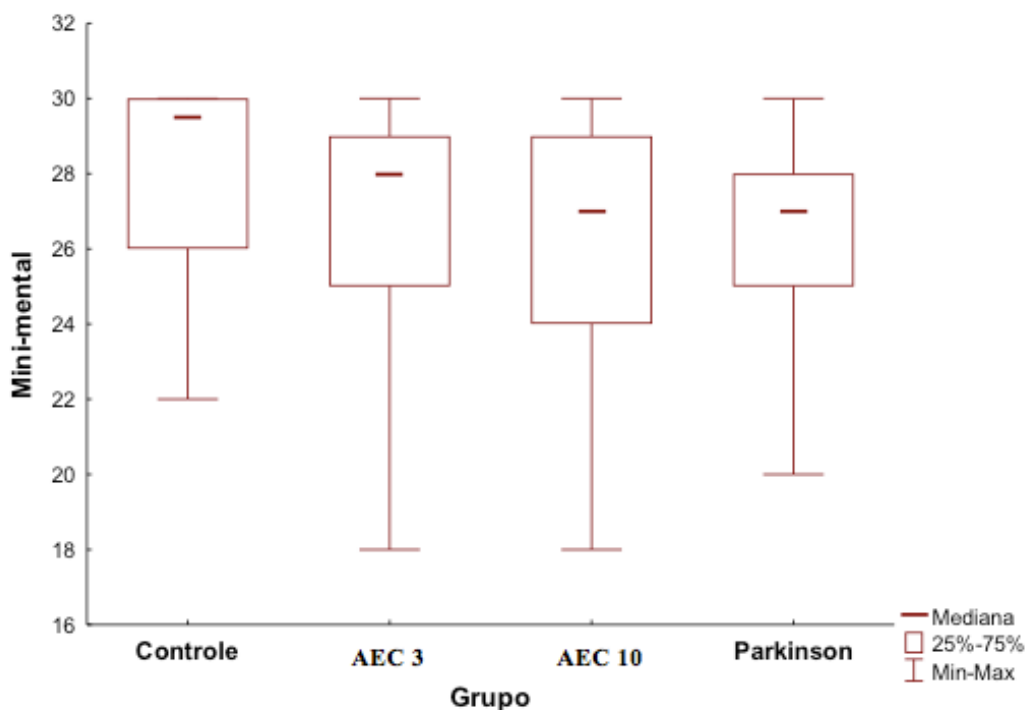
Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número; *teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

Tabela 8 – Comparação em pares em relação ao MEEM

| Grupos comparados | Valor de p |
|----------------------|------------|
| Controle x AEC3 | 0,026 |
| Controle x AEC10 | 0,004 |
| Controle x Parkinson | 0,006 |
| AEC3 x AEC10 | 0,514 |
| AEC3 x Parkinson | 0,610 |
| AEC10 x Parkinson | 0,887 |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3. (ANOVA, $p < 0,05$).

Gráfico 3 – Comparação dos grupos em relação ao escore de MEEM



Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3.

5.6 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE OLFAÇÃO E O RESULTADO DO MEEM

Na Tabela 9 são apresentados, para cada grupo, as estatísticas descritivas das duas variáveis analisadas, os coeficientes de correlação entre elas e o valor de p do teste estatístico. A análise descritiva da escolaridade em cada grupo está demonstrada na Tabela 10.

Quando analisada a associação entre o escore do SS16 e resultado de MEEM, estas foram estatisticamente significativas no grupo controle e no grupo das ataxias, porém não houve correlação significativa no grupo de Parkinson.

Tabela 9 – Avaliação da associação entre o escore de olfação e o MEEM

| Grupo | Variável | n | Média | Desvio padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | Coefficiente de correlação de Spearman | Valor de p |
|-----------|-------------------|----|-------|---------------|---------|--------|--------|--|------------|
| Controle | MEEM | 44 | 28,0 | 2,5 | 30 | 22 | 30 | 0,40 | 0,007 |
| | Escore de olfação | 44 | 12,1 | 2,0 | 12 | 7 | 15 | | |
| AEC3 | MEEM | 30 | 26,6 | 3,2 | 28 | 18 | 30 | 0,50 | 0,005 |
| | Escore de olfação | 30 | 12,3 | 1,9 | 12 | 8 | 16 | | |
| AEC10 | MEEM | 30 | 26,2 | 3,1 | 27 | 18 | 30 | 0,59 | 0,001 |
| | Escore de olfação | 30 | 11,9 | 2,9 | 12 | 3 | 15 | | |
| Parkinson | MEEM | 30 | 26,6 | 2,4 | 27 | 20 | 30 | 0,02 | 0,926 |
| | Escore de olfação | 30 | 6,6 | 2,8 | 7 | 0 | 11 | | |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número.

Tabela 10 – Análise descritiva da escolaridade em cada grupo

| Escolaridade | Grupo | | | |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Controle | AEC3 | AEC10 | Parkinson |
| 1º grau | 13 29,55% | 3 10,00% | 8 26,67% | 8 26,67% |
| 2º grau | 9 20,45% | 11 36,67% | 12 40,00% | 9 30,00% |
| 3º grau | 22 50,00% | 16 53,33% | 10 33,33% | 13 43,33% |
| Total | 44 | 30 | 30 | 30 |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3.

5.7 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE OLFAÇÃO E NÚMERO DE EXPANSÃO NO GENE

O número de expansões de pentanucleotídeos foi analisado em 17 pacientes com AEC10 e expansões de trinucleotídeos 14 pacientes com AEC3. A média de repetições da expansão ATTCT nos pacientes com AEC10 foi de 2.067 (variando de 1.335 a 3.560 repetições) e a média de repetições CAG foi de 66,4 (variando de 43 a 78 repetições).

Para cada um dos grupos, AEC3 e AEC10, testou-se a hipótese nula de que não existe associação entre escore de olfação e número de expansão do gene (coeficiente de correlação igual a zero) *versus* a hipótese alternativa de que existe associação (coeficiente de correlação diferente de zero). Na Tabela 11 são apresentados, para cada grupo, as estatísticas descritivas das duas variáveis analisadas, os coeficientes de correlação entre elas e o valor de p do teste estatístico. Quando analisada a associação entre o escore do SS16 e número de repetições, estas não foram estatisticamente significativas em nenhum dos grupos. Não há correlação entre o escore SS16 e o número de repetições.

Tabela 11 – Avaliação da associação entre o escore de olfação e o número de expansão no gene

| Grupo | Variável | n | Média | Desvio padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | Coefficiente de correlação de Spearman | Valor de p |
|-------|------------------------|----|-------|---------------|---------|--------|--------|--|------------|
| AEC3 | Nº de expansão no gene | 14 | 66,4 | 8,34 | 67,5 | 43,0 | 78,0 | -0,30 | 0,303 |
| | Escore de olfação | 14 | 12,1 | 1,96 | 12,0 | 8,0 | 15,0 | | |
| AEC10 | Nº de expansão no gene | 17 | 2067 | 552 | 2000 | 1335 | 3560 | 0,09 | 0,739 |
| | Escore de olfação | 17 | 11,4 | 3,3 | 12,0 | 3,0 | 15,0 | | |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número.

5.8 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE OLFAÇÃO E A DURAÇÃO DA DOENÇA

Para cada um dos grupos AEC3 e AEC10, testou-se a hipótese nula de que não existe associação entre escore de olfação e duração da doença (coeficiente de correlação igual a zero) *versus* a hipótese alternativa de que existe associação (coeficiente de correlação diferente de zero). Na tabela abaixo são apresentados, para cada grupo, as estatísticas descritivas das duas variáveis analisadas, os coeficientes de correlação entre elas e o valor de p do teste estatístico. Esta associação não apresentou significância estatística, ou seja, não há correlação entre o escore SS16 e a duração da doença. Estes dados estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 – Avaliação da associação entre o escore de olfação e a duração da doença

| Grupo | Variável | n | Média | Desvio padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | Coefficiente de correlação de Spearman | Valor de p |
|-----------|-------------------|----|-------|---------------|---------|--------|--------|--|------------|
| AEC3 | Duração da doença | 30 | 11,3 | 6,6 | 10,4 | 1,20 | 25,0 | 0,03 | 0,866 |
| | Escore de olfação | 30 | 12,3 | 1,9 | 12,0 | 8,00 | 16,0 | | |
| AEC10 | Duração da doença | 30 | 14,2 | 11,0 | 13,5 | 1,00 | 37,0 | - 0,35 | 0,057 |
| | Escore de olfação | 30 | 11,9 | 2,9 | 12,0 | 3,00 | 15,0 | | |
| Parkinson | Duração da doença | 30 | 8,4 | 4,5 | 8,0 | 2,0 | 20,0 | - 0,16 | 0,409 |
| | Escore de olfação | 30 | 6,6 | 2,8 | 7,0 | 0,0 | 11,0 | | |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número.

5.9 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE SARA PARA OS GRUPOS AEC3 E AEC10

Nos pacientes com ataxia, foi também descrita a gravidade da doença como medida pela escala de SARA. A média dos escores do SARA nos pacientes com AEC10 foi $10,2 \pm 5,0$, enquanto que o grupo com AEC3 apresentou média de $14 \pm 7,5$. A média foi comparada entre os dois grupos através de teste-T não pareado (amostras independentes), confirmando uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,027$), como mostra a Tabela 13.

Tabela 13 – Avaliação dos grupos em relação ao SARA

| Grupo | SARA | | | | | | Valor de p |
|-------|------|-------|---------------|---------|--------|--------|------------|
| | n | Média | Desvio padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | |
| AEC3 | 30 | 14,0 | 7,5 | 12,0 | 1,5 | 33,0 | 0,027 |
| AEC10 | 30 | 10,2 | 5,0 | 10,3 | 2,0 | 22,0 | |

Legenda: AEC10 – ataxia espinocerebelar tipo 10; AEC3 – ataxia espinocerebelar tipo 3; n – número.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, quando testados os pacientes com AEC10 em comparação com AEC3, utilizando o teste do cheiro SS16, não foi encontrado *deficit* de olfação significativo. Esta comparação ainda não havia sido demonstrada na literatura. Embora exista uma diferença clínica, evolutiva e fisiopatológica entre essas duas ataxias o fato de não apresentar diferença na olfação pode indicar que estas doenças sejam parecidas pelos aspectos não motores como mostrado no trabalho apresentado por Moro et al. (2015).

Porém, quando comparados AEC10 e AEC3 com a doença de Parkinson, mostrou-se um *deficit* estatisticamente significativo, ou seja, pior na doença de Parkinson. Na doença de Parkinson a detecção de odor está prejudicada em cerca de 75% dos pacientes, enquanto que a identificação de odor está alterada em 90% (Doty, Deems, Stellar, 1988). Esta perda olfatória é devido anormalidades estruturais do epitélio olfatório, do bulbo olfatório e do cortex olfatório central (KOVACS, 2004), ocorrendo morte neuronal e acúmulo de corpúsculos de Lewy (KOVACS, 2004). Sendo assim a hiposmia é considerada um sintoma pré-motor, e sua presença pode colaborar com o diagnóstico da doença (DRIVER-DUNCKLEY et al., 2015).

Achados parecidos foram encontrados por Fernandez-Ruiz et al. (2003) que testaram o *deficit* olfatório em pacientes com ataxia hereditária e distúrbios dos gânglios da base, comparando doença de Huntington e doença de Parkinson. Os 29 pacientes com ataxia autossômica dominante, recessiva e esporádica foram comparados com 29 controles pareados por sexo, no entanto, eles não se correlacionaram com o UPSIT e MEEM. Concluindo que os distúrbios do gânglio da base produzem pior *deficit* olfatório que nas ataxias hereditárias.

Nosso grupo publicou um estudo preliminar avaliando a olfação em um grupo heterogêneo de 37 pacientes com ataxia espinocerebelar geneticamente confirmados (um AEC1, dois AEC2, 17 AEC3, um AEC6, um AEC7, 14 AEC10 e um AEC13) associado com um grupo de 31 ataxias familiares geneticamente desconhecidas comparando com 106 pacientes com a doença de Parkinson e 218 controles saudáveis. Os escores de SS16 foram significativamente menores quando comparados ao grupo controle e

significativamente maiores quando comparados aos pacientes com doença de Parkinson. Estes pacientes foram ajustados por idade, gênero e história de tabagismo. Porém, quando ajustados para o MEEM não conseguimos achar uma significância entre o escore do SS16 das ataxias e controles (MOSCOVICH; MUNHOZ et al., 2012).

No presente estudo não conseguimos encontrar o mesmo *déficit* olfativo quando comparado com controles e a causa para este déficit olfatório em pacientes com AEC ainda não está esclarecida. No entanto este achado já foi descrito em diferentes formas de ataxias. Em 1988, Satya-Murti e Crisostomo estudaram sete pacientes com Ataxia de Friedreich comparando-os a 20 controles pareados por idade. A olfação destes pacientes foi testada com uma mistura de piridina e óleo colocado em garrafas, comparada com garrafas sem odor. Os pacientes tinham que identificar as garrafas que continham o odor. Assim, era testado também o limiar olfatório dos pacientes. Os pacientes com Ataxia de Friedreich apresentaram alteração do limiar olfatório quando comparado com controles (SATYA-MURTI; CRISOSTOMO, 1988).

No estudo mostrado por Connely et al. (2003) foram avaliados um grupo de 35 pacientes sem *deficit* cognitivo com ataxias degenerativas variadas (incluindo AEC3, 7, 2 e AF), mostrando um *deficit* olfativo quando comparados com controles da mesma idade e pareados por gênero utilizando o teste de identificação UPSIT.

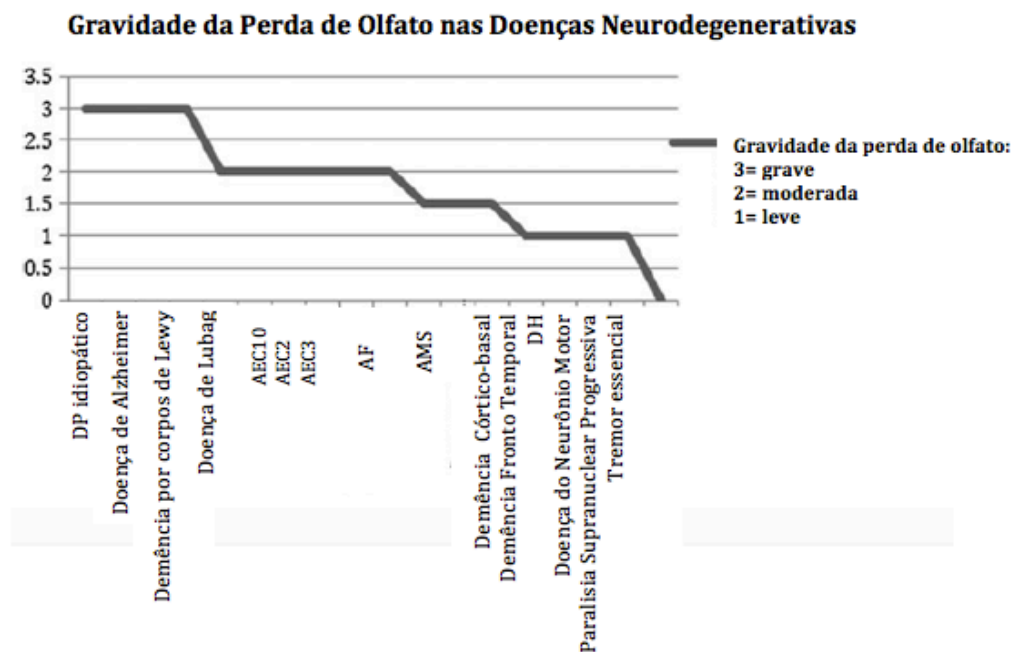
Velazquez-Perez et al. (2006) testaram a discriminação, identificação e o limiar do odor em um grupo de 53 pacientes com AEC2. Comparando com um grupo pareado de 53 controles foi encontrado *deficit* olfativo nos três domínios quando comparados a pacientes de AEC2 com controles.

Braga-Neto, Felicio et al. (2011) demonstraram disfunção olfativa em 41 indivíduos com AEC3 quando pareados com 46 controles saudáveis por idade, gênero e escores do MEEM. Eles excluíram todos os pacientes cujo MEEM pontuou abaixo de 24, ou indivíduos com menos de cinco anos de educação.

Recentemente, a olfação foi estudada em pacientes com AEC tipo 7 por Galvez et al. (2014). Foram testados a identificação, o limiar e a discriminação do odor utilizando o teste de SS e o UPSIT. Neste estudo 28

pacientes com AEC7, comparados com 27 controles, demonstraram que a habilidade de identificar e discriminar odores está diminuída em pacientes com AEC7, porém o limiar olfatório está preservado. Estes resultados adicionam um grande retrato do *deficit* olfativo aos mostrados em diferentes doenças neurodegenerativas (Figura 8):

Figura 8 – Gravidade da Perda de Olfato nas Doenças Neurodegenerativas



Legenda: AEC: Ataxia espinocerebelar; AF: Ataxia de Friedreich; AMS: Atrofia de Múltiplos Sistemas; DH: Doença de Huntington. Fonte: adaptada de: Houlden 2015.

No presente estudo ficamos interessados em tentar determinar se os *deficit* olfativos estão correlacionados com outra variável e pode ser visto que não existe associação entre o número de repetição do gene e o escore de SS16, assim como a duração da doença também não influencia no *deficit* olfatório, estes mesmos achados foram demonstrados previamente por Connelly et al. (2003), Galvez et al. (2014), Velazquez-Perez et al. (2006) e Fernandez-Ruiz et al. (2003). Esta constatação sugere similaridade com o *deficit* olfativo na doença de Parkinson que também parece ser independente dos sinais neurológicos, estágio da doença ou duração da doença (DOTY; DEEMS; STELLAR, 1988), sugerindo que o *deficit* reflete uma verdadeira

incapacidade sensorial e não está relacionado às capacidades motoras *per se*.

Além do controle motor e do olfato, o cerebelo tem sido também reconhecido por estar envolvido em processamentos cognitivos, (SCHMAHMANN; SHERMAN, 1998; BURK, 2007; MOLINARI et al., 2008; TEDESCO et al., 2011). Têm sido demonstrados resultados consistentes no papel cerebelar na atenção (GOTTWALD et al., 2003), memória (BURK, 2007; CHIRICOZZI et al., 2008), linguagem (KLEIN et al. 1995) e fluência verbal (PETERBURS et al., 2010).

No presente estudo encontrou-se uma significativa associação entre *performance* no SS16 e *performance* cognitiva global, como examinado no MEEM. Como esperado, indivíduos com pontuação mais baixa no MEEM, apresentaram menor pontuação SS16, resultando em uma correlação significativa entre estas duas medidas. Velazquez-Perez et al. (2006) mostraram também uma correlação positiva com o escore de MEEM e idade.

Sabe-se que na olfação o sistema de identificação e discriminação requerem a participação de estruturas do SNC e estas são consideradas tarefas mais cognitivas (KOVACS, 2004). A prevalência e a gravidade da disfunção cognitiva variam consideravelmente em diferentes populações de AEC e pacientes com AEC10 e AEC3 apresentam algum grau de comprometimento cognitivo; sendo que pacientes com AEC10 apresentam melhor desempenho em relação ao grupo com AEC3 (MORO et al., 2015).

Diferenças nos *deficit* neuropsicológicos têm sido observados ao longo dos últimos anos (MANTO; LORIVEL, 2011). Burk, Globas et al. (2003) e Burk (2007) estudaram a cognição em pacientes com AEC e AF relatando a presença de *deficit* cognitivos leves em AEC1, AEC2 e AEC3, especialmente em tarefas de memória verbal, afirmando a hipótese de que estes *deficit* são devido a uma interrupção de circuitos córtex-cerebelares, e não devido à degeneração cerebelar *per se*.

Por outro lado, uma grande descrição clínica de pacientes portugueses com AEC3 encontrou apenas uma ligeira perda de memória em dois dos 143 indivíduos estudados (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993; BURK; GLOBAS et al., 2003). As alterações cognitivas na AEC3 estão associadas com danos no córtex associativo, tronco cerebral e cerebelo.

Stoodley e Schmahmann (2009) apresentaram resultados semelhantes utilizando ressonância magnética funcional testando indivíduos saudáveis e mostrando ativação do cerebelo durante o funcionamento cognitivo na região do lobo posterior.

Estes achados de ativação do lobo posterior durante o processamento cognitivo e os achados de marcada atividade cerebelar durante a indução do olfato dos hemisférios cerebelares posteriores por Hummel e Kobal (1992), podem ser a justificativa destas associações.

Nesse estudo, reconhecemos que foram utilizadas formas simples de rastreo cognitivo, uma vez que seria utilizado para inclusão dos pacientes, e não para avaliação cognitiva dos mesmos, porém visto que esta associação foi positiva, talvez seria necessário aplicar baterias cognitivas mais completas para entender melhor esta associação.

Nesse estudo quando avaliados pacientes com AEC3, estes normalmente após dez anos de doença apresentam um comprometimento motor mais acentuado, com dificuldade de locomoção e já apresentam um *deficit* cognitivo diferente dos pacientes com AEC10 que apresentam uma doença mais leve, podendo assim criar-se um viés de seleção.

Utilizamos apenas o teste de identificação do olfato, porém seria necessário avaliar estes pacientes com testes discriminativos e que também avaliam o limiar do odor para obter uma análise completa do olfato destes pacientes. Infelizmente nosso grupo de comparação não foi totalmente homogêneo, uma vez que as doenças comparadas apresentam idade de início diferente. Porém o presente estudo representa a maior casuística até o momento testando pacientes com AEC tipo 10 e outras doenças.

O comprometimento cognitivo encontrado em pacientes com ataxia pode ser considerado um fator de importância e deverá sempre ser levado em consideração. Embora os dois *deficit* possam ainda ser independentes é possível que as dificuldades cognitivas expliquem parte dos achados encontrados nos pacientes com ataxia quando comparados com os indivíduos saudáveis.

7 CONCLUSÕES

Quando avaliado a olfação pelo SS16, não houve diferença significativa no grupo AEC10 quando comparado ao grupo AEC3. Isto pode se dever a uma questão de poder estatístico limitada pelo número de pacientes destas condições raras, que foi relativamente grande quando comparado à literatura internacional.

Quando comparado às ataxias AEC10 e AEC3 com o grupo de doentes de Parkinson, esta diferença foi significativa, demonstrando que os pacientes com ataxia têm o olfato mais preservado do que os pacientes com doença de Parkinson.

Quando comparado às ataxias AEC10 e AEC3, não foi encontrada diminuição olfativa em relação ao grupo controle.

Não houve uma associação significativa entre os escores do teste SS e o número de expansão do gene nas ataxias espinocerebelares, nem entre os escores do teste SS e a duração da doença nas ataxias espinocerebelares tipo 10 e tipo 3. Porém, houve uma associação entre o escore do SS com o resultado do MEEM nos pacientes com ataxia, sugerindo assim que o *deficit* olfativo pode ser devido a *deficit* cognitivos gerais em vez de problemas olfativos específicos.

REFERÊNCIAS

- ABELE, M.; RIET, A.; HUMMEL, T.; KLOCKGETHER, T.; WULLNER, U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. **Journal of Neurology**, Germany, v. 250, n. 12, p. 1453-1455, 2003.
- AHLSKOG, J. E.; WARING, S. C.; PETERSEN, R. C.; ESTEBAN-SANTILLAN, C.; CRAIG, U. K.; O'BRIEN, P. C.; PLEVAK, M. F.; KURLAND, L. T. Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia. **Neurology**, v. 51, n. 6, p. 1672-1677, 1998.
- ALMEIDA, T.; ALONSO, I.; MARTINS, S.; RAMOS, E. M.; AZEVEDO, L.; OHNO, K.; AMORIM, A.; SARAIVA-PEREIRA, M. L.; JARDIM, L. B.; MATSUURA, T.; SEQUEIROS, J.; SILVEIRA, I. Ancestral origin of the ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). **PLoS One**, v. 4, n. 2, p. e4553, 2009.
- ANTSOV, E.; SILVEIRA-MORIYAMA, L.; KILK, S.; KADASTIK-EERME, L.; TOOMSOO, T.; LEES, A.; TABA, P. Adapting the Sniffin' Sticks olfactory test to diagnose Parkinson's disease in Estonia. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20, n. 8, p. 830-833, 2014.
- ARRUDA, W. O.; TEIVE, H. A. Hereditary cerebellar ataxias: from hammer to genetics. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 55, n. 3B, p. 666-676, 1997.
- BARRESI, M.; CIURLEO, R.; GIACOPPO, S.; FOTI CUZZOLA, V.; CELI, D.; BRAMANTI, P.; MARINO, S. Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 323, n. 1-2, p. 16-24, 2012.
- BENGTSSON, S.; BERGLUND, H.; GULYAS, B.; COHEN, E.; SAVIC, I. Brain activation during odor perception in males and females. **Neuroreport**, v. 12, n. 9, p. 2027-2033, 2001.
- BERENDSE, H. W.; ROOS, D. S.; RAIJMAKERS, P.; DOTY, R. L. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. **J Neurol Sci.**, v. 310, n. 1-2, p. 21-24, nov. 2011.
- BETTENCOURT, C.; LIMA, M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, n. 6, p. 35, 2011.
- BHATNAGAR, K. P.; KENNEDY, R. C.; BARON, G.; GREENBERG, R. A. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. **The Anatomical Record**, v. 218, n. 1, p. 73-87, 1987.
- BRAGA-NETO, P.; FELICIO, A. C.; PEDROSO, J. L.; DUTRA, L. A.; BERTOLUCCI, P. H.; GABBAI, A. A.; BARSOTTINI, O. G. Clinical correlates

of olfactory dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 17, n. 5, p. 353-356, 2011.

BRAGA-NETO, P.; GODEIRO-JUNIOR, C.; DUTRA, L. A.; PEDROSO, J. L.; BARSOTTINI, O. G. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). **Arq Neuropsiquiatr**, v. 68, n. 2, p. 228-230, 2010.

BRUCKI, S. M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H.; OKAMOTO, I. H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777-781, 2003.

BUCK, L. B. Information coding in the mammalian olfactory system. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, n. 61, p. 147-155, 1996.

BUHMANN, C.; BUSSOPULOS, A.; OECHSNER, M. Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. **Movement Disorders**, v. 18, n. 2, p. 219-221, 2003.

BURK, K. Cognition in hereditary ataxia. **Cerebellum**, v. 6, n. 3, p. 280-286, 2007.

BURK, K.; GLOBAS, C.; BOSCH, S.; KLOCKGETHER, T.; ZUHLKE, C.; DAUM, I.; DICHGANS, J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. **Journal of Neurology**, v. 250, n. 2, p. 207-211, 2003.

BUSHARA, K.; BOWER, M.; LIU, J.; MCFARLAND, K. N.; LANDRIAN, I.; HUTTER, D.; TEIVE, H. A.; RASMUSSEN, A.; MULLIGAN, C. J.; ASHIZAWA, T. Expansion of the Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) repeat in a patient with Sioux Native American ancestry. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e81342, 2013.

CAIN, W. S.; GENT, J.; CATALANOTTO, F. A.; GOODSPEED, R. B. Clinical evaluation of olfaction. **American Journal of Otolaryngology**, v. 4, n. 4, p. 252-256, 1983.

CHIRICOZZI, F. R.; CLAUSI, S.; MOLINARI, M.; LEGGIO, M. G. Phonological short-term store impairment after cerebellar lesion: a single case study. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 7, p. 1940-1953, 2008.

COMOGLU, S.; ORHAN, K. S.; KOCAMAN, S. U.; CELIK, M.; KELES, N.; DEGER, K. Olfactory Function Assessment of Blind Subjects Using the Sniffin' Sticks Test. **Otolaryngology – Head and Neck Surgery**, v. 153, n. 2, p. 286-290, 2015.

CONNELLY, T.; FARMER, J. M.; LYNCH, D. R.; DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 10, p. 1435-1437, 2003.

CORREIA, M.; COUTINHO, P.; SILVA, M. C.; GUIMARAES, J.; AMADO, J.; MATOS, E. Evaluation of the effect of sulphamethoxazole and trimethoprim in patients with Machado-Joseph disease. **Revista de Neurología**, v. 23, n. 121, p. 632-634, 1995.

COUTINHO, P.; ANDRADE, C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. **Neurology**, v. 28, n. 7, p. 703-709, 1978.

DI GREGORIO, E.; BORRONI, B.; GIORGIO, E.; LACERENZA, D.; FERRERO, M.; LO BUONO, N.; RAGUSA, N.; MANCINI, C.; GAUSSEN, M.; CALCIA, A.; MITRO, N.; HOXHA, E.; MURA, I.; COVIELLO, D. A.; MOON, Y. A.; TESSON, C.; VAULA, G.; COUARCH, P.; ORSI, L.; DUREGON, E.; PAPOTTI, M. G.; DELEUZE, J. F.; IMBERT, J.; COSTANZI, C.; PADOVANI, A.; GIUNTI, P.; MAILLET-VIOUD, M.; DURR, A.; BRICE, A.; TEMPIA, F.; FUNARO, A.; BOCCONE, L.; CARUSO, D.; STEVANIN, G.; BRUSCO, A. ELOVL5 mutations cause spinocerebellar ataxia 38. **The American Journal of Human Genetics**, v. 95, n. 2, p. 209-217, 2014.

DOTY, R. L. Olfaction in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, n. 3, p. S225-228, 2007.

DOTY, R. L.; APPLEBAUM, S.; ZUSHO, H.; SETTLE, R. G. Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. **Neuropsychologia**, v. 23, n. 5, p. 667-672, 1985.

DOTY R. L.; DEEMS, D. A.; STELLAR S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. **Neurology**, n. 38, p. 1237-1244, 1988.

DOTY, R. L.; REYES, P. F.; GREGOR, T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. **Brain Research Bulletin**, v. 18, n. 5, p. 597-600, 1987.

DOTY, R. L.; SHAMAN, L., P.; APPLEBAUM, S. L.; GIBERSON, R.; SIKSORSKI, L.; ROSENBERG, L. Smell identification ability: changes with age. **Science**, v. 226, n. 4681, p. 1441-1443, 1984.

DRIVER-DUNCKLEY, E.; ADLER, C. H.; HENTZ, J. G.; DUGGER, B. N.; SHILL, H. A.; CAVINESS, J. N.; SABBAGH, M. N.; BEACH, T. G. Arizona Parkinson Disease Consortium. Olfactory dysfunction in incidental Lewy body disease and Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.**, v. 20, n. 11, p. 1260-1262, nov. 2014.

DURR, A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 9, p. 885-894, 2010.

ETCHEBEHERE, E. C.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I.; PEREIRA, J. A.; LIMA, M. C.; SANSANA, C. R.; SILVA, C. A.; CAMARGO, M. F.; SANTOS, A.

O.; RAMOS, C. D.; CAMARGO, E. E. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. **Archives of neurology**, v. 58, n. 8, p. 1257-1263, 2001.

FERDON, S.; MURPHY, C. The cerebellum and olfaction in the aging brain: a functional magnetic resonance imaging study. **Neuroimage**, v. 20, n. 1, p. 12-21, 2003.

FERNANDEZ-RUIZ, J.; DIAZ, R.; HALL-HARO, C.; VERGARA, P.; FIORENTINI, A.; NUNEZ, L.; DRUCKER-COLIN, R.; OCHOA, A.; YESCAS, P.; RASMUSSEN, A.; ALONSO, M. E. Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. **Neuroreport**, v. 14, n. 10, p. 1339-1341, 2003.

FJAEILDSTAD, A.; KJAERGAARD, T.; VAN HARTEVELT, T. J.; MOELLER, A.; KRINGELBACH, M. L.; OVESEN, T. Olfactory screening: validation of Sniffin' Sticks in Denmark. **Clinical Otolaryngology**, 2015.

FORNAZIERI, M. A.; DOTY, R. L.; SANTOS, C. A.; PINNA FDE, R.; BEZERRA, T. F.; VOEGELS, R. L. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. **Clinics (São Paulo)**, v. 68, n. 1, p. 65-68, 2013.

GALLARDO, M.; SOTO, A. Clinical characterization of a Venezuelan family with spinocerebellar ataxia type 10. **Mov Disord**, v. 24, (Suppl.1), p. S12, 2009.

GALVEZ, V.; DIAZ, R.; HERNANDEZ-CASTILLO, C. R.; CAMPOS-ROMO, A.; FERNANDEZ-RUIZ, J. Olfactory performance in spinocerebellar ataxia type 7 patients. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 5, p. 499-502, 2014.

GATTO, E. M.; GAO, R.; WHITE, M. C.; URIBE ROCA, M. C.; ETCHEVERRY, J. L.; PERSI, G.; PODEROSO, J. J.; ASHIZAWA, T. Ethnic origin and extrapyramidal signs in an Argentinean spinocerebellar ataxia type 10 family. **Neurology**, v. 69, n. 2, p. 216-218, 2007.

GOTTWALD, B.; MIHAJLOVIC, Z.; WILDE, B.; MEHDORN, H. M. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? **Neuropsychologia**, v. 41, n. 11, p. 1452-1460, 2003.

GREWAL, R. P.; ACHARI, M.; MATSUURA, T.; DURAZO, A.; TAYAG, E.; ZU, L.; PULST, S. M.; ASHIZAWA, T. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. **Archives of neurology**, v. 59, n. 8, p. 1285-1290, 2002.

GREWAL, R. P.; TAYAG, E.; FIGUEROA, K. P.; ZU, L.; DURAZO, A.; NUNEZ, C.; PULST, S. M. Clinical and genetic analysis of a distinct autosomal dominant spinocerebellar ataxia. **Neurology**, v. 51, n. 5, p. 1423-1426, 1998.

GWINN-HARDY, K.; SINGLETON, A.; O'SUILLEABHAIN, P.; BOSS, M.; NICHOLL, D.; ADAM, A.; HUSSEY, J.; CRITCHLEY, P.; HARDY, J.; FARRER, M. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. **Archives of neurology**, v. 58, n. 2, p. 296-299, 2001.

HARDING, A. E. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. **Brain**, v. 105, n. Pt 1, p. 1-28, 1982.

HUDSON, L.; SILVA, M. C.; NUNEZ, J. C.; GOMEZ, R.; VENEGAS-FRANCKE, P. Evaluation of olfaction in healthy subjects using the Sniffing Sticks battery. **Revista médica de Chile**, v. 140, n. 4, p. 442-446, 2012.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.

HUMMEL, T.; KOBAL, G. Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 84, n. 1, p. 84-89, 1992.

ISHIKAWA, K.; MIZUSAWA, H.; IGARASHI, S.; TAKIYAMA, Y.; TANAKA, H.; OHKOSHI, N.; SHOJI, S.; TSUJI, S. Pure cerebellar ataxia phenotype in Machado-Joseph disease. **Neurology**, 46, n. 6, p. 1776-1777, 1996.

JACK, C. R.; PETERSEN, R. C.; XU, Y.; O'BRIEN, P. C.; SMITH, G. E.; IVNIK, R. J.; TANGALOS, E. G.; KOKMEN, E. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. **Neurology**, v. 51, n. 4, p. 993-999, 1998.

JARDIM, L. B.; SILVEIRA, I.; PEREIRA, M. L.; FERRO, A.; ALONSO, I.; MOREIRA, M. C.; MENDONCA, P.; FERREIRINHA, F.; SEQUEIROS, J.; GIUGLIANI, R. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil - 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. **Journal of Neurology**, v. 248, n. 10, p. 870-876, 2001.

JERNIGAN, T. L.; ARCHIBALD, S. L.; FENNEMA-NOTESTINE, C.; GAMST, A. C.; STOUT, J. C.; BONNER, J.; HESSELINK, J. R. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. **Neurobiology of Aging**, v. 22, n. 4, p. 581-594, 2001.

JOHNSON, J. O.; STEVANIN, G.; VAN DE LEEMPUT, J.; HERNANDEZ, D. G.; AREPALLI, S.; FORLANI, S.; ZONOZI, R.; GIBBS, J. R.; BRICE, A.; DURR, A.; SINGLETON, A. B. A 7.5-Mb duplication at chromosome 11q21-11q22.3 is associated with a novel spastic ataxia syndrome. **Movement Disorders**, v. 30, n. 2, p. 262-266, 2015.

KANEKO, A.; NARABAYASHI, Y.; ITOKAWA, K.; NAKAZATO, Y.; HOSOKAWA, T.; IWASAKI, S.; OHNO, R.; HAMAGUCHI, K.; IKEDA, M.; NOMURA, M. A case of Machado-Joseph disease presenting with spastic paraparesis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 62, n. 5, p. 542-543, 1997.

KERTELGE L.; BRÜGGEMANN, N.; SCHMIDT, A.; TADIC, V.; WISSE, C.; DANKERT, S.; DRUDE, L.; VAN DER VEGT, J.; SIEBNER, H.; PAWLACK, H.; PRAMSTALLER, P. P.; BEHRENS, M. I.; RAMIREZ, A.; REICHEL, D.; BUHMANN, C.; HAGENAH, J.; KLEIN, C.; LOHMANN, K.; KASTEN, M. Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 25, n. 15, p. 2665-2669, 2010.

KLEIN, D.; MILNER, B.; ZATORRE, R. J.; MEYER, E.; EVANS, A. C. The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 7, p. 2899-2903, 1995.

KLOCKGETHER, T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 1, p. 94-104, 2010.

_____. Update on degenerative ataxias. **Current Opinion in Neurology**, v. 24, n. 4, p. 339-345, 2011.

KLOCKGETHER, T.; LUDTKE, R.; KRAMER, B.; ABELE, M.; BURK, K.; SCHOLS, L.; RIESS, O.; LACCONE, F.; BOESCH, S.; LOPES-CENDES, I.; BRICE, A.; INZELBERG, R.; ZILBER, N.; DICHGANS, J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. **Brain**, v. 121, n. Pt 4, p. 589-600, 1998.

KLOCKGETHER, T.; PAULSON, H. Milestones in ataxia. **Movement Disorders**, v. 26, n. 6, p. 1134-1141, 2011.

KLOCKGETHER, T.; WULLNER, U.; SPAUSCHUS, A.; EVERT, B. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. **Movement Disorders**, v. 15, n. 4, p. 604-612, 2000.

KOBAL, G.; HUMMEL, T.; SEKINGER, B.; BARZ, S.; ROSCHER, S.; WOLF, S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. **Rhinology**, v. 34, n. 4, p. 222-226, 1996.

KOBAL, G.; KLIMEK, L.; WOLFENSBERGER, M.; GUDZIOL, H.; TEMMEL, A.; OWEN, C. M.; SEEBER, H.; PAULI, E.; HUMMEL, T. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 257, n. 4, p. 205-211, 2000.

KOVACS, T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. **Ageing Research Reviews**, v. 3, n. 2, p. 215-232, 2004.

LEONARDI, L.; MARCOTULLI, C.; MCFARLAND, K. N.; TESSA, A.; DIFABIO, R.; SANTORELLI, F. M.; PIERELLI, F.; ASHIZAWA, T.; CASALI, C. Spinocerebellar ataxia type 10 in Peru: the missing link in the Amerindian origin of the disease. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 9, p. 1691-1694, 2014.

LIMA, L.; COUTINHO, P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorena Portuguese family. **Neurology**, v. 30, n. 3, p. 319-322, 1980.

LIN, X.; ASHIZAWA, T. Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (SCA10). **Cerebellum**, v. 4, n. 1, p. 37-42, 2005.

LOMBION, S.; COMTE, A.; TATU, L.; BRAND, G.; MOULIN, T.; MILLOT, J. L. Patterns of cerebral activation during olfactory and trigeminal stimulations. **Human Brain Mapp**, v. 30, n. 3, p. 821-828, 2009.

LOTSCH, J.; REICHMANN, H.; HUMMEL, T. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. **Chemical Senses**, v. 33, n. 1, p. 17-21, 2008.

MAINLAND, J. D.; JOHNSON, B. N.; KHAN, R.; IVRY, R. B.; SOBEL, N. Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 27, p. 6362-6371, 2005.

MANTO, M.; LORIVEL, T. Cognitive repercussions of hereditary cerebellar disorders. **Cortex**, v. 47, n. 1, p. 81-100, 2011.

MANTO, M.; MARMOLINO, D. Cerebellar ataxias. **Current Opinion in Neurology**, v. 22, n. 4, p. 419-429, 2009.

MARIOTTI, C.; FANCELLU, R.; DI DONATO, S. An overview of the patient with ataxia. **Journal of Neurology**, v. 252, n. 5, p. 511-518, 2005.

MATILLA-DUENAS, A.; CORRAL-JUAN, M.; VOLPINI, V.; SANCHEZ, I. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, n. 724, p. 351-374, 2012.

MATSUURA, T.; ACHARI, M.; KHAJAVI, M.; BACHINSKI, L. L.; ZOGHBI, H. Y.; ASHIZAWA, T. Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. **Annals of Neurology**, v. 45, n. 3, p. 407-411, 1999.

MATSUURA, T.; ASHIZAWA, T. Polymerase chain reaction amplification of expanded ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. **Annals of Neurology**, v. 51, n. 2, p. 271-272, 2002a.

_____. Spinocerebellar ataxia type 10: a disease caused by a large ATTCT repeat expansion. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, n. 516, p. 79-97, 2002b.

MATSUURA, T.; FANG, P.; PEARSON, C. E.; JAYAKAR, P.; ASHIZAWA, T.; ROA, B. B.; NELSON, D. L. Interruptions in the expanded ATTCT repeat of spinocerebellar ataxia type 10: repeat purity as a disease modifier? **The American Journal of Human Genetics**, v. 78, n. 1, p. 125-129, 2006.

MCFARLAND, K. N.; LIU, J.; LANDRIAN, I.; ZENG, D.; RASKIN, S.; MOSCOVICH, M.; GATTO, E. M.; OCHOA, A.; TEIVE, H. A.; RASMUSSEN, A.; ASHIZAWA, T. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. **Neurogenetics**, v. 15, n. 1, p. 59-64, 2014.

MCKINNON, J. H.; DEMAERSCHALK, B. M.; CAVINESS, J. N.; WELLIK, K. E.; ADLER, C. H.; WINGERCHUK, D. M. Sniffing out Parkinson disease: can olfactory testing differentiate parkinsonian disorders? **Neurologist**, v. 13, n. 6, p. 382-385, 2007.

MESHOLAM, R. I.; MOBERG, P. J.; MAHR, R. N.; DOTY, R. L. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. **Archives of neurology**, v. 55, n. 1, p. 84-90, 1998.

MOLINARI, M.; CHIRICOZZI, F. R.; CLAUSI, S.; TEDESCO, A. M.; DE LISA, M.; LEGGIO, M. G. Cerebellum and detection of sequences, from perception to cognition. **Cerebellum**, v. 7, n. 4, p. 611-615, 2008.

MORECRAFT, R. J.; GEULA, C.; MESULAM, M. M. Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. **Journal of Comparative Neurology**, v. 323, n. 3, p. 341-358, 1992.

MORO, A.; MUNHOZ, R. P.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; MOSCOVICH, M.; TEIVE, H. A. Spinocerebellar ataxia type 3: subphenotypes in a cohort of Brazilian patients. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 72, n. 9, p. 659-662, 2014a.

MORO, A.; MUNHOZ, R. P.; MOSCOVICH, M.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; TEIVE, H. A. Movement disorders in spinocerebellar ataxias in a cohort of Brazilian patients. **European Neurology**, v. 72, n. 5-6, p. 360-362, 2014b.

MORO, A.; MUNHOZ, R. P.; MOSCOVICH, M.; FARAH, M.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; ASHIZAWA, T.; TEIVE, H. G. Comparison of non-motors symptoms in patients with spinocerebellar ataxia type 10 and type 3. **19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**, Abstracts, Issue Supplement S1, San Diego, California, USA, v. 30, jun. 2015.

MOSCOVICH, M.; MUNHOZ, R. P.; TEIVE, H. A.; RASKIN, S.; CARVALHO M. J.; BARBOSA, E. R.; RANVAUD, R.; LIU, J.; MCFARLAND, K.; ASHIZAWA, T.; LEES, A. J.; SILVEIRA-MORIYAMA, L. Olfactory impairment in familial ataxias. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 83, n. 10, p. 970-974, 2012.

MOSCOVICH, M.; OKUN, M. S.; FAVILLA, C.; FIGUEROA, K. P.; PULST, S. M.; PERLMAN, S.; WILMOT, G.; GOMEZ, C.; SCHMAHMANN, J.; PAULSON, H.; SHAKKOTAI, V.; YING, S.; ZESIEWICZ, T.; KUO, S. H.; MAZZONI, P.; BUSHARA, K.; XIA, G.; ASHIZAWA, T.; SUBRAMONY, S. H. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 35, n. 1, p. 16-21, 2015.

MUNOZ, E.; REY, M. J.; MILA, M.; CARDOZO, A.; RIBALTA, T.; TOLOSA, E.; FERRER, I. Intranuclear inclusions, neuronal loss and CAG mosaicism in two patients with Machado-Joseph disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 200, n. 1-2, p. 19-25, 2002.

MURATA, Y.; YAMAGUCHI, S.; KAWAKAMI, H.; IMON, Y.; MARUYAMA, H.; SAKAI, T.; KAZUTA, T.; OHTAKE, T.; NISHIMURA, M.; SAIDA, T.; CHIBA, S.; OH-I, T.; NAKAMURA, S. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. **Archives of neurology**, v. 55, n. 1, p. 33-37, 1998.

MURPHY, C. Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol. **The Journals of Gerontology**, v. 38, n. 2, p. 217-222, 1983.

MURPHY, C.; SCHUBERT, C. R.; CRUICKSHANKS, K. J.; KLEIN, B. E.; KLEIN, R.; NONDAHL, D. M. Prevalence of olfactory impairment in older adults. **JAMA**, v. 288, n. 18, p. 2307-2312, 2002.

NAKANO, K. K.; DAWSON, D. M.; SPENCE, A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. **Neurology**, v. 22, n. 1, p. 49-55, 1972.

NANDAGOPAL, R.; MOORTHY, S. G. Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3. **Postgraduate Medical Journal**, v. 80, n. 944, p. 363-365, 2004.

OGAWA, M. Pharmacological treatments of cerebellar ataxia. **Cerebellum**, v. 3, n. 2, p. 107-111, 2004.

PAIK, S. I.; LEHMAN, M. N.; SEIDEN, A. M.; DUNCAN, H. J.; SMITH, D. V. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. **Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery**, v. 118, n. 7, p. 731-738, 1992.

- PAULSON, H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. **Handbook of Clinical Neurology**, n. 103, p. 437-449, 2012.
- PAULSON, H. L.; DAS, S. S.; CRINO, P. B.; PEREZ, M. K.; PATEL, S. C.; GOTSDINER, D.; FISCHBECK, K. H.; PITTMAN, R. N. Machado-Joseph disease gene product is a cytoplasmic protein widely expressed in brain. **Annals of Neurology**, v. 41, n. 4, p. 453-462, 1997.
- PEDROSO, J. L.; FRANCA, M. C.; BRAGA-NETO, P.; D'ABREU, A.; SARAIVA-PEREIRA, M. L.; SAUTE, J. A.; TEIVE, H. A.; CARAMELLI, P.; JARDIM, L. B.; LOPES-CENDES, I.; BARSOTTINI, O. G. Nonmotor and extracerebellar features in Machado-Joseph disease: a review. **Movement Disorders**, v. 28, n. 9, p. 1200-1208, 2013.
- PETERBURS, J.; BELLEBAUM, C.; KOCH, B.; SCHWARZ, M.; DAUM, I. Working memory and verbal fluency deficits following cerebellar lesions: relation to interindividual differences in patient variables. **Cerebellum**, v. 9, n. 3, p. 375-383, 2010.
- POWELL, T. P.; COWAN, W. M.; RAISMAN, G. The central olfactory connexions. **Journal of Anatomy**, v. 99, n. Pt 4, p. 791-813, 1965.
- PULST, S. M. Neurogenetics: single gene disorders. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 12, p. 1608-1614, 2003.
- QURESHY, A.; KAWASHIMA, R.; IMRAN, M. B.; SUGIURA, M.; GOTO, R.; OKADA, K.; INOUE, K.; ITOH, M.; SCHORMANN, T.; ZILLES, K.; FUKUDA, H. Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. **Journal of Neurophysiology**, v. 84, n. 3, p. 1656-1666, 2000.
- RASMUSSEN, A.; MATSUURA, T.; RUANO, L.; YESCAS, P.; OCHOA, A.; ASHIZAWA, T.; ALONSO, E. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. **Annals of Neurology**, v. 50, n. 2, p. 234-239, 2001.
- REDEN J.; DRAF, C.; FRANK, R. A.; HUMMEL, T. Comparison of clinical tests of olfactory function. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, 7 jun. 2015. [Epub ahead of print]
- RESSLER, K. J.; SULLIVAN, S. L.; BUCK, L. B. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. **Cell**, v. 73, n. 3, p. 597-609, 1993.
- RIESS, O.; RUB, U.; PASTORE, A.; BAUER, P.; SCHOLS, L. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. **Cerebellum**, v. 7, n. 2, p. 125-137, 2008.
- ROSENBERG, R. N.; NYHAN, W. L.; BAY, C.; SHORE, P. Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. **Neurology**, v. 26, n. 8, p. 703-714, 1976.

ROSSI, M.; PEREZ-LLORET, S.; DOLDAN, L.; CERQUETTI, D.; BALEJ, J.; MILLAR VERNETTI, P.; HAWKES, H.; CAMMAROTA, A.; MERELLO, M. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 21, n. 4, p. 607-615, 2014.

ROVNER, B. W.; FOLSTEIN, M. F. Mini-mental state exam in clinical practice. **Hospital practice**, Off ed., v. 22, n. 1A, p. 99, 103, 106, 110, 1987.

ROXBURGH, R. H.; SMITH, C. O.; LIM, J. G.; BACHMAN, D. F.; BYRD, E.; BIRD, T. D. The unique co-occurrence of spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) and Huntington disease. **J Neurol Sci.**, v. 324, n. 1-2, p. 176-178, 2013.

SAIKI, R. K.; BUGAWAN, T. L.; HORN, G. T.; MULLIS, K. B.; ERLICH, H. A. Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes. **Nature**, v. 324, n. 6093, p. 163-166, 1986.

SAKAI, T.; KAWAKAMI, H. Machado-Joseph disease: a proposal of spastic paraplegic subtype. **Neurology**, v. 46, n. 3, p. 846-847, 1996.

SAMBROOK, J.; RUSSELL, D. W. **Molecular cloning**: a laboratory manual. 3. ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001.

SATYA-MURTI, S.; CRISOSTOMO, E. A. Olfactory threshold in Friedreich's ataxia. **Muscle & Nerve**, v. 11, n. 4, p. 406-407, 1988.

SAVIC, I. Processing of odorous signals in humans. **Brain Research Bulletin**, v. 54, n. 3, p. 307-312, 2001.

_____. Imaging of brain activation by odorants in humans. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 12, n. 4, p. 455-461, 2002b.

_____. Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. **Neuroscientist**, v. 8, n. 3, p. 204-211, 2002a.

SAVIC, I.; GULYAS, B.; BERGLUND, H. Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. **Human Brain Mapping**, v. 17, n. 1, p. 17-27, 2002.

SAVIC, I.; GULYAS, B.; LARSSON, M.; ROLAND, P. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. **Neuron**, v. 26, n. 3, p. 735-745, 2000.

SCHMAHMANN, J. D.; SHERMAN, J. C. The cerebellar cognitive affective syndrome. **Brain**, v. 121, n. Pt 4, p. 561-579, 1998.

SCHMIDT, T.; LANDWEHRMEYER, G. B.; SCHMITT, I.; TROTTIER, Y.; AUBURGER, G.; LACCONE, F.; KLOCKGETHER, T.; VOLPEL, M.; EPPLEN, J. T.; SCHOLS, L.; RIESS, O. An isoform of ataxin-3 accumulates in the nucleus of neuronal cells in affected brain regions of SCA3 patients. **Brain Pathology**, v. 8, n. 4, p. 669-679, 1998.

SCHMITZ-HUBSCH, T.; DU MONTCEL, S. T.; BALIKO, L.; BERCIANO, J.; BOESCH, S.; DEPOND, C.; GIUNTI, P.; GLOBAS, C.; INFANTE, J.; KANG, J. S.; KREMER, B.; MARIOTTI, C.; MELEGH, B.; PANDOLFO, M.; RAKOWICZ, M.; RIBAI, P.; ROLA, R.; SCHOLS, L.; SZYMANSKI, S.; VAN DE WARRENBURG, B. P.; DURR, A.; KLOCKGETHER, T.; FANCELLU, R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. **Neurology**, v. 66, n. 11, p. 1717-1720, 2006.

SCHOLS, L.; BAUER, P.; SCHMIDT, T.; SCHULTE, T.; RIESS, O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. **The Lancet Neurology**, v. 3, n. 5, 291-304, 2004.

SEO, H. S.; HUMMEL, T. Effects of olfactory dysfunction on sensory evaluation and preparation of foods. **Appetite**, v. 53, n. 3, p. 314-321, 2009.

SEQUEIROS, J.; COUTINHO, P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. **Advances in Neurology**, n. 61, p. 139-153, 1993.

SERRANO-MUNUERA, C.; CORRAL-JUAN, M.; STEVANIN, G.; SAN NICOLAS, H.; ROIG, C.; CORRAL, J.; CAMPOS, B.; DE JORGE, L.; MORCILLO-SUAREZ, C.; NAVARRO, A.; FORLANI, S.; DURR, A.; KULISEVSKY, J.; BRICE, A.; SANCHEZ, I.; VOLPINI, V.; MATILLA-DUENAS, A. New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 6, p. 764-771, 2013.

SHAKKOTTAI, V. G.; FOGEL, B. L. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. **Neurologic Clinics**, v. 31, n. 4, p. 987-1007, 2013.

SILVEIRA-MORIYAMA, L.; AZEVEDO, A. M.; RANVAUD, R.; BARBOSA, E. R.; DOTY, R. L.; LEES, A. J. Applying a new version of the Brazilian-Portuguese UPSIT smell test in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 68, n. 5, p. 700-705, 2010.

SILVEIRA-MORIYAMA, L.; CARVALHO M. J.; KATZENSCHLAGER, R.; PETRIE, A.; RANVAUD, R.; BARBOSA, E. R.; LEES, A. J. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. **Movement Disorders**, v. 23, n. 16, p. 2328-2334, 2008.

SILVEIRA-MORIYAMA, L.; GUEDES, L. C.; KINGSBURY, A.; AYLING, H.; SHAW, K.; BARBOSA, E. R.; BONIFATI, V.; QUINN, N. P.; ABOU-SLEIMAN, P.; WOOD, N. W.; PETRIE, A.; SAMPAIO, C.; FERREIRA, J. J.; HOLTON, J. J.

REVESZ, T.; LEES, A. J. Hyposmia in G2019S LRRK2-related parkinsonism: clinical and pathologic data. **Neurology**, v. 71, n. 13, p. 1021-1026, 2008.

SILVEIRA-MORIYAMA, L.; MUNHOZ, R. P.; CARVALHO, M. J.; RASKIN, S.; ROGAEVA, E.; AGUIAR, P. C.; BRESSAN, R. A.; FELICIO, A. C.; BARSOTTINI, O. G.; ANDRADE, L. A.; CHIEN, H. F.; BONIFATI, V.; BARBOSA, E. R.; TEIVE, H. A.; LEES, A. J. Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism. **Movement Disorders**, v. 25, n. 16, p. 2879-2883, 2010.

SMEJKAL, V.; DRUGA, R.; TINTERA, J. Olfactory activity in the human brain identified by fMRI. **Bratislava Medical Journal**, v. 104, n. 6, p. 184-188, 2003.

SOBEL, N.; PRABHAKARAN, V.; HARTLEY, C. A.; DESMOND, J. E.; ZHAO, Z.; GLOVER, G. H.; GABRIELI, J. D.; SULLIVAN, E. V. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. **The Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 21, p. 8990-9001, 1998.

SOONG, B. W.; LIU, R. S. Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease. **Journal of Neurology**, v. 64, n. 4, p. 499-504, 1998.

SOONG, B. W.; PAULSON, H. L. Spinocerebellar ataxias: an update. **Current Opinion in Neurology**, v. 20, n. 4, p. 438-446, 2007.

STEFANESCU, M. R.; DOHNALEK, M.; MADERWALD, S.; THURLING, M.; MINNEROP, M.; BECK, A.; SCHLAMANN, M.; DIEDRICHSEN, J.; LADD, M. E.; TIMMANN, D. Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in SCA3, SCA6 and Friedreich's ataxia. **Brain**, v. 138, n. Pt 5, p. 1182-1197, 2015.

STOODLEY, C. J.; SCHMAHMANN, J. D. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. **Neuroimage**, v. 44, n. 2, p. 489-501, 2009.

SUBRAMONY, S. H.; FILLA, A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? **Neurology**, v. 56, n. 3, p. 287-289, 2001.

SUENAGA, T.; MATSUSHIMA, H.; NAKAMURA, S.; AKIGUCHI, I.; KIMURA, J. Ubiquitin-immunoreactive inclusions in anterior horn cells and hypoglossal neurons in a case with Joseph's disease. **Acta Neuropathologica**, v. 85, n. 3, p. 341-344, 1993.

TAKIYAMA, Y.; OYANAGI, S.; KAWASHIMA, S.; SAKAMOTO, H.; SAITO, K.; YOSHIDA, M.; TSUJI, S.; MIZUNO, Y.; NISHIZAWA, M. A clinical and pathologic study of a large Japanese family with Machado-Joseph disease tightly linked to the DNA markers on chromosome 14q. **Neurology**, v. 44, n. 7, p. 1302-1308, 1994.

TEDESCO, A. M.; CHIRICOZZI, F. R.; CLAUSI, S.; LUPO, M.; MOLINARI, M.; LEGGIO, M. G. The cerebellar cognitive profile. **Brain**, v. 134, n. Pt 12, p. 3672-3686, 2011.

TEIVE, H. A. Spinocerebellar ataxias. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 67, n. 4, p. 1133-1142, 2009.

TEIVE, H. A.; ARRUDA, W. O.; TREVISOL-BITTENCOURT, P. C. Machado-Joseph disease: description of 5 members of a family. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 49, n. 2, p. 172-179, 1991.

TEIVE, H. A.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10: from Amerindians to Latin Americans. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 13, n. 11, p. 393, 2013.

_____. Primary and secondary ataxias. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 28, n. 4, p. 413-422, 2015.

TEIVE, H. A.; IWAMOTO, F. M.; CAMARGO, C. H.; LOPES-CENDES, I.; WERNECK, L. C. Machado-Joseph disease versus hereditary spastic paraplegia: case report. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 59, n. 3-B, p. 809-811, 2001.

TEIVE, H. A.; MORO, A.; MOSCOVICH, M.; ARRUDA, W. O.; MUNHOZ, R. P.; RASKIN, S.; TEIVE, G. M.; DALLABRIDA, N.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10 in the South of Brazil: the Amerindian-Belgian connection. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 73, n. 8, p. 725-727, 2015.

TEIVE, H. A.; MUNHOZ, R. P.; ARRUDA, W. O.; LOPES-CENDES, I.; RASKIN, S.; WERNECK, L. C.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxias: genotype-phenotype correlations in 104 Brazilian families. **Clinics**, São Paulo, v. 67, n. 5, p. 443-449, 2012.

TEIVE, H. A.; MUNHOZ, R. P.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; WERNECK, L. C.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10 – A review. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 17, n. 9, p. 655-661, 2011.

TEIVE, H. A.; MUNHOZ, R. P.; RASKIN, S.; ARRUDA, W. O.; DE PAOLA, L.; WERNECK, L. C.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10: frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. **Movement Disorders**, v. 25, n. 16, p. 2875-2878, 2010.

TEIVE, H. A.; ROA, B. B.; RASKIN, S.; FANG, P.; ARRUDA, W. O.; NETO, Y. C.; GAO, R.; WERNECK, L. C.; ASHIZAWA, T. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. **Neurology**, v. 63, n. 8, p. 1509-1512, 2004.

TSOI, H.; YU, A. C.; CHEN, Z. S.; NG, N. K.; CHAN, A. Y.; YUEN, L. Y.; ABRIGO, J. M.; TSANG, S. Y.; TSUI, S. K.; TONG, T. M.; LO, I. F.; LAM, S. T.; MOK, V. C.; WONG, L. K.; NGO, J. C.; LAU, K. F.; CHAN, T. F.; CHAN, H.

Y. A novel missense mutation in *CCDC88C* activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. **Journal of Medical Genetics**, v. 51, n. 9, p. 590-595, 2014.

TUITE, P. J.; ROGAEVA, E. A.; ST GEORGE-HYSLOP, P. H.; LANG, A. E. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. **Annals of Neurology**, v. 38, n. 4, p. 684-687, 1995.

VAN GAALEN, J.; GIUNTI, P.; VAN DE WARRENBURG, B. P. Movement disorders in spinocerebellar ataxias. **Movement Disorders**, v. 26, n. 5, p. 792-800, 2011.



VELAZQUEZ-PEREZ, L.; FERNANDEZ-RUIZ, J.; DIAZ, R.; GONZALEZ, R. P.; OCHOA, N. C.; CRUZ, G. S.; MEDEROS, L. E.; GONGORA, E. M.; HUDSON, R.; DRUCKER-COLIN, R. Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. **Journal of Neurology**, v. 253, n. 9, p. 1165-1169, 2006.

VERBEEK, D. S.; VAN DE WARRENBURG, B. P. Genetics of the dominant ataxias. **Seminars in Neurology**, v. 31, n. 5, p. 461-469, 2011.

YOUSEM, D. M.; MALDJIAN, J. A.; HUMMEL, T.; ALSOP, D. C.; GECKLE, R. J.; KRAUT, M. A.; DOTY, R. L. The effect of age on odor-stimulated functional MR imaging. **American Journal of Neuroradiology**, v. 20, n. 4, p. 600-608, 1999.

YOUSEM, D. M.; WILLIAMS, S. C.; HOWARD, R. O.; ANDREW, C.; SIMMONS, A.; ALLIN, M.; GECKLE, R. J.; SUSKIND, D.; BULLMORE, E. T.; BRAMMER, M. J.; DOTY, R. L. Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. **Radiology**, v. 204, n. 3, p. 833-838.

ANEXOS**ANEXO I – Parecer consubstanciado do CEP**

| | | |
|--|--|--|
|  CEP/HC/UFPR | HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR |  |
|--|--|--|

Continuação do Parecer: 784.686

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.
É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 09 de Setembro de 2014

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

| | |
|---|-------------------------------|
| Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181 | CEP: 80.060-900 |
| Bairro: Alto da Glória | |
| UF: PR | Município: CURITIBA |
| Telefone: (41)3360-1041 | Fax: (41)3360-1041 |
| | E-mail: cep@hc.ufpr.br |

Página 02 de 02

ANEXO II – Protocolo de sintomas motores de ataxia espinocerebelar

Protocolo de ataxia espinocerebelar

HERANÇA: autossômica dominante autossômica recessiva outra _____
Comorbidades _____

Uso de medicamentos? _____

EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia de crânio realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

Ressonância nuclear magnética encefálica realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

Eletromiografia/ECN realizada em _____

normal não realizada

alterada _____

ECG realizado em _____

normal não realizado alterado _____

Ecocardiograma realizado em _____

normal não realizado alterado _____

Estudo urodinâmico realizado em _____

normal não realizado alterado _____

| | MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS | INÍCIO |
|--------------------------|---|--------|
| <input type="checkbox"/> | Ataxia | |
| <input type="checkbox"/> | De marcha | |
| <input type="checkbox"/> | Axial | |
| <input type="checkbox"/> | Apendicular | |
| <input type="checkbox"/> | Tremor cerebelar | |
| <input type="checkbox"/> | Disartria | |
| <input type="checkbox"/> | Disfunção cognitiva | |
| <input type="checkbox"/> | Distúrbios da motricidade ocular | |
| <input type="checkbox"/> | Oftalmoparesia/plegia horizontal | |
| <input type="checkbox"/> | Oftalmoparesia/plegia vertical | |
| <input type="checkbox"/> | Movimentos sacádicos lentos | |
| <input type="checkbox"/> | Nistagmo | |
| <input type="checkbox"/> | Horizontal | |
| <input type="checkbox"/> | Vertical | |
| <input type="checkbox"/> | Outro | |
| <input type="checkbox"/> | Outros distúrbios da motricidade ocular | |
| <input type="checkbox"/> | Comprometimento de pares cranianos | |

| | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <i>Bulging eyes</i> |
| <input type="checkbox"/> | Sinais piramidais <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/> MMII |
| <input type="checkbox"/> | Hiperreflexia |
| <input type="checkbox"/> | Espasticidade |
| <input type="checkbox"/> | Sinal de Babinski |
| <input type="checkbox"/> | Distúrbios do movimento |
| <input type="checkbox"/> | Movimentos coreicos |
| <input type="checkbox"/> | Distonia |
| <input type="checkbox"/> | Mioclonia |
| <input type="checkbox"/> | Tremor |
| <input type="checkbox"/> | Balismo |
| <input type="checkbox"/> | Atetose |
| <input type="checkbox"/> | Estereotipia |
| <input type="checkbox"/> | Acatisia |
| <input type="checkbox"/> | Parkinsonismo |
| <input type="checkbox"/> | Tremor de repouso |
| <input type="checkbox"/> | Rigidez |
| <input type="checkbox"/> | Bradicinesia |
| <input type="checkbox"/> | Instabilidade postural |
| <input type="checkbox"/> | Outro distúrbio do movimento |
| <input type="checkbox"/> | Comprometimento da sensibilidade |
| <input type="checkbox"/> | Superficial tipo neuropático |
| <input type="checkbox"/> | Profunda – Ataxia sensitiva |
| <input type="checkbox"/> | Sinais de NMI |
| <input type="checkbox"/> | Amiotrofia periférica |
| <input type="checkbox"/> | Arreflexia profunda |
| <input type="checkbox"/> | Fasciculações |
| <input type="checkbox"/> | Face |
| <input type="checkbox"/> | MMII |
| <input type="checkbox"/> | MMSS |
| <input type="checkbox"/> | Tronco |
| <input type="checkbox"/> | Pés cavus |
| <input type="checkbox"/> | Escoliose |
| <input type="checkbox"/> | Distúrbios autonômicos |
| <input type="checkbox"/> | Bexiga neurogênica |

Ceruloplasma sérica realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

VDRL realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

Vitamina B12 realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

Vitamina E realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

CPK realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

Proteína total e frações realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

Alfa-feto-proteína realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

IgA realizada em _____

normal alterada _____ não realizada

Lípidograma realizado em _____

normal alterada _____ não realizada

Anticorpos anti gliadina (IgG, IgA) realizados em _____

normal alterada _____ não realizada

Anticorpo anti-GAD realizado em _____

normal alterada _____ não realizada

Anticorpos anti-Hu (ANNA-1) realizado em _____

normal alterada _____ não realizada

Líquor realizado em _____

normal alterada _____ não realizada

HTLV realizado em _____ () LCR () Soro

normal alterada _____ não realizada

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

SCA tipo _____

ADPRL

ILOCA

FA

outras _____

ESTUDO GENÉTICO: _____

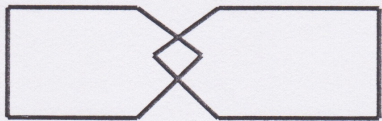
COLETADO SANGUE EM : _____

RESULTADO: _____

ANEXO III – Miniexame do Estado Mental

Mini exame do estado mental (30 pontos)

| | |
|--|----|
| Que dia da semana e hoje? | /1 |
| Que dia do mes e hoje? | /1 |
| Em que mes estamos? | /1 |
| Em que ano estamos? | /1 |
| Qual a hora aproximada agora? ("final-da-tarde" etc) | /1 |
| Em que local estamos? (sala, rua, calçada etc) | /1 |
| Qual o nome desse lugar? ("Clinicas", "HC" etc) | /1 |
| Em que bairro estamos ou um ponto de referencia (Av. Paulista etc) | /1 |
| Em que cidade estamos? | /1 |
| Em que Estado estamos? | /1 |
| Em que pais estamos? | /1 |
| Repetir palavras: carro, vaso, tijolo (depois de marcar os pontos, peca ao paciente para repetir novamente e diga que ira pergunta-las depois) | /3 |
| Quanto e 100 menos 7? | /1 |
| Quanto e 93 menos 7? | /1 |
| Quanto e 86 menos 7? | /1 |
| Quanto e 79 menos 7? | /1 |
| Quanto e 72 menos 7? | /1 |
| Lembrar as 3 palavras (sem dar nenhuma dica. Ordem nao importa) | /3 |
| Qual o nome disto? (mostre o seu relógio) | /1 |
| Qual o nome disto? (mostre uma caneta) | /1 |
| Repita a frase: "Nem aqui, nem ali, nem la" (repeticao perfeita) | /1 |
| Pegue esse papel com a mao direita (1), dobre uma vez ao meio (1) e coloque em cima da minha prancheta (1). | /3 |
| Faca o que esta escrito nesse papel: | /1 |
| FECHE OS OLHOS | |
| Escreva aqui uma frase (nao importa erro de gramatica) | /1 |
| | |
| Copie este desenho | /1 |



ANEXO IV – SARA

Escala para avaliação e graduação de ataxia (SARA)

Examinador: _____

Paciente: _____

| | | <i>Data</i> | | | | | |
|----|---|------------------|--|--|--|--|--|
| 1) | <p>MARCHA O paciente é solicitado (1) a andar em uma distância segura paralela a uma parede e dar uma meia – volta (meia volta para a direção oposta da marcha) e (2) andar pé-ante-pé sem apoio</p> <p>0 Normal, sem dificuldade para andar, virar-se ou andar na posição pé-ante-pé (até um erro aceito) 1 Discretas dificuldades, somente visíveis quando anda 10 passos consecutivos na posição pé-ante-pé 2 Claramente anormal. Marcha na posição pé-ante-pé impossível com 10 ou mais passos 3 Consideravelmente cambaleante, dificuldades na meia –volta, mas ainda sem apoio 4 Marcadamente cambaleante, necessitando de apoio intermitente da parede 5 Gravemente cambaleante, apoio permanente de uma bengala ou apoio leve de uma braço 6 Marcha < 10m somente possível com apoio (2 bengalas especiais ou andador ou um acompanhante) 7 Marcha < 10m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante) 8 Incapaz de andar mesmo com apoio</p> | | | | | | |
| | | Pontuação | | | | | |
| 2) | <p>POSTURA O paciente é solicitado a permanecer (1) na posição natural (2) com os pés juntos e em paralelo (dedões juntos) e (3) em pé-ante-pé (ambos os pés em uma linha, sem espaço entre os tornozelos e os dedos). Deve-se retirar os sapatos e os olhos permanecerem abertos. Para cada condição três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.</p> <p>0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé- ante- pé por > 10s 1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvios, mas não na posição de pé-ante- pé por >10s 2 Capaz de permanecer em pé por >10s, mas somente com desvios 3 Capaz de permanecer em pé por >10s sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos 4 Capaz de permanecer em pé por >10s na posição natural com apoio intermitente 5 Capaz de permanecer em pé por >10s na posição natural com apoio constante de um braço 6 Incapaz de permanecer em pé > 10s mesmo com apoio constante de uma braço</p> | | | | | | |
| | | Pontuação | | | | | |
| 3) | <p>SENTAR O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.</p> <p>0 Normal, sem dificuldades em sentar >10s 1 Discretas dificuldades, desvios leves 2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10s sem apoio 3 Capaz de sentar >10s somente com apoio intermitente 4 Incapaz de sentar >10s sem apoio constante</p> | | | | | | |
| | | Pontuação | | | | | |
| 4) | <p>DISTURBIO DA FALA A fala é avaliada durante uma conversação normal</p> <p>0 Normal 1 Sugestivo de alteração na fala 2 Alteração na fala, mas fácil de entender 3 Ocasionalmente palavras difíceis de entender 4 Muitas palavras difíceis de entender 5 Somente palavras isoladas compreensíveis 6 Fala inteligível/ anartria</p> | | | | | | |
| | | Pontuação | | | | | |

| | <i>Data</i> | | | | | | |
|--|-------------|--|--|--|--|--|--|
| <p>5) TESTE DE PERSEGUIÇÃO DO DEDO Cada lado avaliado isoladamente</p> <p>O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente do paciente e realiza 5 movimentos consecutivos inesperados e rápidos de apontar em um plano frontal, a mais ou menos 50% do alcance do paciente. Os movimentos deverão ter uma amplitude de 30 cm e uma frequência de 1 movimento e cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o index, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.</p> <p>0 Ausência de dismetria 1 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 5cm 2 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo < 15cm 3 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo > 15cm 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos</p> <p style="text-align: right;"><i>D:</i> _____ <i>E:</i> _____ Pontuação (D+E/2)</p> | | | | | | | |
| <p>6) TESTE INDEX NARIZ Cada lado avaliado isoladamente</p> <p>O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu index em seu nariz para o dedo do examinador, que está a cerca de 90% do alcance do paciente. Os movimentos são realizados a uma velocidade moderada. A execução do movimento é graduada de acordo com amplitude do tremor de ação.</p> <p>0 Ausência de tremor 1 Tremor com uma amplitude de < 2cm 2 Tremor com uma amplitude de < 5cm 3 Tremor com uma amplitude de > 5cm 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos</p> <p style="text-align: right;"><i>D:</i> _____ <i>E:</i> _____ Pontuação (D+E/2)</p> | | | | | | | |
| <p>7) MOVIMENTOS ALTERNADOS E RÁPIDOS DAS MÃOS</p> <p>Cada paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e o do tronco. É solicitado que o paciente realize 10 ciclos com alteração pronação e supinação em suas coxas o mais rápido e preciso possível. O movimento é demonstrado ao paciente a aproximadamente 10 ciclos em 7 segundos. O tempo exato para execução do movimento deverá ser obtido.</p> <p>0 Normal, sem irregularidades (realiza < 10s) 1 Discretamente irregular (realiza < 10s) 2 Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza < 10s 3 Muito irregular, difícil de distribuir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza > 10s 4 Incapaz de completar 10 ciclos</p> <p style="text-align: right;"><i>D:</i> _____ <i>E:</i> _____ Pontuação (D+E/2)</p> | | | | | | | |
| <p>8) MANOBRA CALCANHAR-JOELHO Cada lado avaliado isoladamente</p> <p>O paciente deita na cama de exame, sem conseguir visualizar suas pernas. É solicitado que levante uma perna, aponte com o calcânhar no outro joelho, deslize pela tibia até o tornozelo e retorne a perna em repouso na cama. A tarefa é realizada 3 vezes. O movimento de deslizamento deverá ser feito em 1 s. Se o paciente deslizar sem o contato com a tibia em todas as três tentativas, gradue como 4.</p> <p>0 Normal 1 Discretamente anormal, contato com a tibia mantido 2 Claramente anormal, saída da tibia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos 3 Gravemente anormal, saída da tibia 4 ou mais vezes durante 3 ciclos 4 Incapaz de realizar a tarefa</p> <p style="text-align: right;"><i>D:</i> _____ <i>E:</i> _____ Pontuação (D+E/2)</p> | | | | | | | |
| TOTAL | | | | | | | |

ANEXO V – Protocolo olfação

Respostas do teste de olfato

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: F M

Data de nascimento: ____/____/____

Data hoje: ____/____/____

Experimentador: _____

1. O sr(a) fuma? Não Sim
 Há quanto tempo e fumante? _____ anos
 Quantos cigarros por dia fuma? _____

2. O sr(a) alguma vez já fumou? Não Sim
 Por quanto tempo fumou? _____ anos
 Há quanto tempo parou? _____ anos
 Quantos cigarros fumava por dia? _____

3. O sr(a) tem olfato ruim (não consegue sentir o cheiro das coisas)?
Não Sim
 Há quanto tempo tem este problema? _____ anos

4. O sr(a) tem paladar ruim (não consegue sentir o gosto das coisas)?
Não Sim
 Há quanto tempo tem este problema? _____ anos

5. O sr(a) tem problemas de saúde? Não Sim

Quais problemas?

Que remédios toma?

6. Até que ano da escola o senhor estudou? _____ ano

7. Qual a sua renda pessoal por mes?

menos ou igual a 1 salario minimo 5-10 salarios minimos
2-4 salarios minimos mais de 10 salarios minimos

ANEXO VI – Artigo publicado

Downloaded from jnnp.bmj.com on July 16, 2012 - Published by group.bmj.com
 JNNP Online First, published on July 11, 2012 as 10.1136/jnnp-2012-302770

Movement disorders

RESEARCH PAPER

Olfactory impairment in familial ataxias

Mariana Moscovich,^{1,2,3} Renato Puppi Munhoz,^{1,3} Helio Teive,¹ Salmo Raskin,⁴
 Margarete de J Carvalho,⁵ Egberto R Barbosa,⁵ Ronald Ranvaud,^{5,6} Jilin Liu,²
 Karen McFarland,² Tetsuo Ashizawa,² Andrew J Lees,⁷ Laura Silveira-Moriyama^{7,8}

► An additional figure is published online only. To view this file please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-302770/content/early/2012/07/11/jnnp-2012-302770>).

¹Department of Neurology, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba-PR, Brazil

²Department of Neurology, University of Florida, Center for Movement Disorders & Neurorestoration, McKnight Brain Institute, Gainesville, Florida, USA

³Department of Neurology, Pontifical Catholic University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil

⁴Core for Advanced Molecular Investigation, Graduate Program in Health Sciences, Center for Biological and Health Sciences, Pontifical Catholic University of Paraná Curitiba, Paraná, Brazil

⁵Department of Neurology, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

⁶Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

⁷Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL, Institute of Neurology, London, UK

⁸Department of Neurology, University of Campinas, UNICAMP, Brazil

Correspondence to

Dr Laura Silveira-Moriyama, Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL, Institute of Neurology, 1 Wakefield St, London WC1N 1PJ, UK; lmoriyama@ion.ucl.ac.uk

Received 19 March 2012
 Revised 29 May 2012
 Accepted 17 June 2012

ABSTRACT

The main clinical manifestations of the spinocerebellar ataxias (SCAs) result from the involvement of the cerebellum and its connections. Cerebellar activity has been consistently observed in functional imaging studies of olfaction, but the anatomical pathways responsible for this connection have not yet been elucidated. Previous studies have demonstrated olfactory deficit in SCA2, Friedreich's ataxia and in small groups of ataxia of diverse aetiology. The authors used a validated version of the 16-item smell identification test from Sniffin' Sticks (SS-16) was used to evaluate 37 patients with genetically determined autosomal dominant ataxia, and 31 with familial ataxia of unknown genetic basis. This data was also compared with results in 106 Parkinson's disease patients and 218 healthy controls. The SS-16 score was significantly lower in ataxia than in the control group ($p < 0.001$, 95% CI for $\beta = 0.55$ to 1.90) and significantly higher in ataxia than in Parkinson's disease ($p < 0.001$, 95% CI for $\beta = -4.58$ to -3.00) when adjusted for age ($p = 0.001$, 95% CI for $\beta = -0.05$ to -0.01), gender ($p = 0.19$) and history of tobacco use ($p = 0.41$). When adjusted for general cognitive function, no significant difference was found between the ataxia and control groups. This study confirms previous findings of mild hyposmia in ataxia, and further suggests this may be due to general cognitive deficits rather than specific olfactory problems.

INTRODUCTION

Olfactory dysfunction is documented in a number of neurological disorders, with marked neurodegenerative changes found in the brain at postmortem, including Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corticobasal degeneration and parkinsonism-dementia complex of Guam.^{1–6} Ataxias result from the involvement of cerebellar structures and extra-cerebellar lesions, especially those due to brainstem involvement.⁷ Spinocerebellar ataxias (SCAs) are a genetically and clinically heterogeneous group of autosomal dominantly inherited progressive ataxia disorders. Up to now, almost 31 different gene loci have been found.^{8–10}

A few reports have investigated olfactory function in cerebellar ataxias, showing a mild but significant olfactory impairment in patients with varied forms of ataxias.^{11–14} Functional MRI (fMRI) studies show odour-induced cerebellar activity that is independent of sniffing.¹⁵ The functional role of the cerebellum in olfaction, and pathways through which olfactory information reach the cerebellum are unknown.¹⁶

We aimed at investigating if smell was impaired in a large sample of patients with familial ataxias, including 14 patients with SCA10, a condition in which smell testing has never been described before.

METHODS

All subjects were recruited in Brazil between 2004 and 2011. Subjects were recruited at the University of Sao Paulo and the Federal University of Parana (between 2009 and 2011). The protocol used to test the sense of smell and evaluate cognitive function was identical, and the researchers are part of a collaborative network.

Patients with a diagnosis of hereditary episodic ataxia and X linked ataxias, participants with an active upper respiratory tract infection, Mini-Mental Status Examination (MMSE) scores below 18 and those with a previous history of head trauma were excluded. Consent was obtained from all participants, and the protocol was approved by the local ethics committees.

Subjects

Smell testing was performed in 68 patients including those with SCA diagnoses confirmed by genetic test (1 SCA 1, 2 SCA 2, 17 SCA 3, 1 SCA 6, 1 SCA 7, 14 SCA 10 and 1 SCA 13) and also 31 familial ataxia patients without genetic confirmation.

Genetically confirmed SCA

Of the 37 patients with confirmed SCA diagnoses, 17 (45.9%) were women and 17 (45.9%) were smokers. Mean age was 48.4 years (SD 11 years), mean age of onset was 35.3 years (SD 10.7 years), and mean disease duration was 13 years (SD 8.5 years). In the SCA subgroup, the mean disease duration was 11 years (SD 5 years) on the SCA 3 group and 17.6 years (SD 10.6 years) for the SCA 10 group. The mean SARA score for the SCA3 group was 14.4 (SD 6.2) compared with 10.68 (SD 5.7) on the SCA 10 group. Genomic DNA was isolated from peripheral blood using standard protocols, and mutations were screened and confirmed using previously established methods.^{17–19}

Familial ataxia without genetic diagnosis

A total of 31 patients with familial ataxia of unknown aetiology were tested. Fifteen (48.5%) were women and nine (27.3%) were smokers. All patients had a clinical diagnosis of familial ataxia, progressive ataxia with gait and stance impairment, speech disturbance and oculomotor abnormalities with no apparent medical causes, such as vitamin

Movement disorders

deficiencies, infections or exposure to toxins. Genetic testing was performed in 20 patients but none of the tested mutations was identified, and in others, genetic testing was not performed due to socioeconomic reasons.

Mean age was 45 years (SD 10.9 years), mean age of onset was 34 years (SD 13 years), and mean disease duration was 10.9 years (SD 8.8 years).

Control groups

For the comparison groups, we used data from 106 PD patients and 218 control subjects tested for a previous study.⁴ In the PD group, the mean age was 61.2 years (SD 11.0 years), 35 (33%) subjects were women and 41 (38%) were smokers. Mean age of onset of the PD patients was 48.9 years (SD 13.4 years) and mean disease duration was 12.3 years (SD 9.0 years). In the control group, mean age was 50.9 years (SD 17.1 years), 92 (42.2%) were women and 103 (47.2%) were smokers (table 1).

CLINICAL STUDIES

Smell testing

A previously validated Brazilian-Portuguese translation of the 16-item smell identification test from Sniffin' Sticks (SS-16)²⁰ was used. Clinical assessment was conducted using the Scale for the Assessment and Rates of Ataxia (SARA)²¹ (scores ranging from 3 to 30) and a validated translation of the MMSE.²³

Statistical analyses

In the ataxia group, the association between the score in the SS-16 and other clinical variables (disease duration, SARA, MMSE) was done using multiple linear regressions (MLR) adjusting for age, gender and smoking as covariates. To investigate the difference in the average SS-16 score between groups when adjusting for other possible influencing factors, such as age, gender, history of smoking and score in the MMSE, MLR analyses were used. When the three groups of patients were compared, indicator variables were used to compare the ataxia group with control and PD groups. Because there was a significant effect of the MMSE on the SS-16 scores and a significant interaction between MMSE and the variable comparing ataxia and PD subjects, subsequent analyses were performed to investigate the relationship between the SS-16 and MMSE in the three groups of subjects using MLR and also partial correlations. Partial correlation coefficients between MMSE and SS-16 when adjusting for age and gender were compared between the groups, ataxia and controls, using the Z distribution using the online software Stattools (<http://www.stattools.net/>). Except where

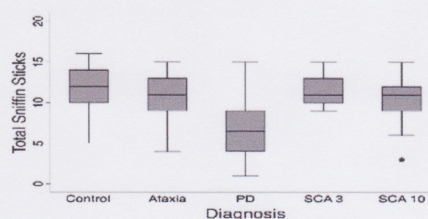


Figure 1 Box plot of the Sniffin Sticks score in the three patient groups and subtypes SCA3 and SCA10. The median (the horizontal line) is within the box containing the central 50% of the observations, and the error bar contains the central 95% of the ordered observations. PD, Parkinson's disease.

otherwise stated, all analyses were performed using the statistics software SPSS V.19. Assumptions for the MLR analyses were checked by visual inspection of the residuals.

RESULTS

In the ataxia group (n=67), the SS-16 score was significantly associated with the MMSE score (p=0.001, 95% CI for β =0.18 to 0.63) when adjusted for age (p=0.95), gender (p=0.03, 95% CI for β =-2.55 to -0.15), smoking (p=0.11), SARA score (p=0.37), and disease duration (p=0.91). The variance inflation factor (VIF) for the covariates ranged between 1.11 and 1.38, indicating an absence of significant multicollinearity.

An MLR including all 391 subjects demonstrated that the SS-16 score was significantly lower in the ataxia group than in the control group (p=0.001, 95% CI for β =0.52 to 1.88), and significantly higher in the ataxia group than in the PD group (p<0.001, 95% CI for β =-4.60 to -3.02) when adjusted for age (p<0.001, 95% CI for β =-0.05 to -0.01), gender (p=0.19) and history of tobacco use (p=0.31) (see figure 1); the VIF ranged between 1.08 and 2.91. When also adjusting for the MMSE (p<0.001, 95% CI for β =0.17 to 0.37) in addition to age (p=0.042) and gender (p=0.04), the MLR showed the SS-16 score in the ataxia group to be higher than in the PD group (p<0.001, 95% CI for β =-5.45 to -3.80) and not different from that of controls (p=0.31); the VIF ranged between 1.08 and 2.41.

The scatterplot between MMSE and SS-16 in the three groups and subtypes SCA3 and SCA10 (see figure 2 and supplemental figure 1) shows a moderate correlation between the SS-16 and

Table 1 Summary of clinical variables

| N | | Familial, but not genetically confirmed ataxias | | | | | Control 218 | |
|---|---------------------------|---|---------------|---------------|---------------|-----------|----------------|------------|
| | | SCA 37 | SCA 3 17 | SCA 10 14 | PD 31 | PD 106 | | |
| | Age in years | Mean±SD, range | 48.4±11 | 49.9±10.4 | 49.4±11.8 | 45±10.9 | 61.2±11 | 50.9±17.1 |
| | Age of onset in years | Mean±SD, range | 35.3±10.7 | 39.4±9.8 | 31.6±11.9 | 34±13 | 48.9±13.4 | NA |
| | Disease duration in years | Mean±SD, range | 13±8.5 | 10.6±5.5 | 17.8±11.0 | 10.9±8.8 | 12.3±9 | NA |
| | Disease severity | Mean±SD, range | SARA 12.3±5.5 | SARA 13.8±6.3 | SARA 11.1±5.4 | SARA 12±7 | UPDRS 25.5±14 | NA |
| | History of smoking | N (%) positive | 17 (45.9) | 8 (47) | 7 (50) | 9 (27.3) | 41 (38.7) | 103 (47.2) |
| | Gender | N (%) woman | 17 (45.9) | 8 (47) | 6 (43) | 15 (48.3) | 35 (33) | 92 (42.2) |
| | MMSE | Mean±SD, range | 25±3.2 | 24.8±3.5 | 25.5±3.3 | 24±4 | 27.1±2.5 | 27.5±2.1 |
| | SS-16 | Mean±SD, range | 11±2.6 | 11.5±2.0 | 10.6±3.3 | 10±4 | 6.5±2.7 | 11.9±2.3 |

N, number of subjects; PD, Parkinson's disease; SARA, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; SCA 10, spinocerebellar ataxia type 10; SCA 3, spinocerebellar ataxia type 3; SCA, spinocerebellar ataxia; SS-16, 16-item identification test from Sniffin Sticks (possible range 0–16); MMSE, Mini-Mental State Examination; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

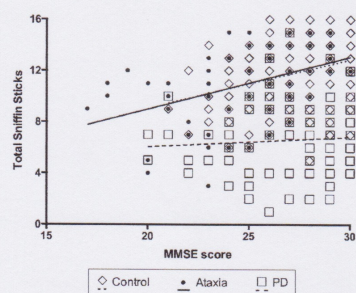


Figure 2 Scatterplot of Sniffing Sticks and MMSE scores in the subjects who underwent both tests. Fit line showing the association between MMSE and Sniffing Sticks in each group. MMSE, Mini Mental State Examination.

the MMSE. The partial correlation coefficient between MMSE and SS-16 when adjusting for age, gender and smoking was $r=0.514$ ($p<0.001$, degrees of freedom (df)=62) in the ataxia group, $r=0.292$ ($p<0.001$, $df=213$) in the control group, and $r=0.028$ ($p=0.78$) in the PD group, indicating that variations in the MMSE explain roughly 26% of the variation of the SS-16 in the ataxia group, 9% of the variation in the control group, and not a significant amount of the SS-16 variation in the PD group. Using the Z distribution, there was a significant difference between the partial correlation coefficient in the ataxia and control groups ($p=0.03$, $Z=1.8404$) indicating that the variation

in the MMSE explains a larger amount of the variation of the SS-16 in the ataxia than in the control group.

Although it is a possibility that olfaction only develops in later stages of disease, our current study fails to demonstrate such association, because there was no association between the SS-16 and disease duration (Pearson's correlation p value=0.11). Regarding disease severity, there was an association between SS-16 and SARA scores (Pearson's correlation -0.38 , $p=0.005$) showing that more affected subjects have worse olfactory performance, but when adjusting for MMSE and age—and other factors that could potentially affect the olfactory abilities—there was no independent association between the SS-16 and SARA ($p=0.37$), although the MMSE remained an independent predictor ($p=0.001$).

DISCUSSION

Our study provides independent confirmation of the smell deficit found in a large number of heterogeneous ataxia patients, as none of the patients in the current study were included in any of the previous reports. These findings add to a large picture of olfactory deficits in different neurodegenerative diseases.^{2 8–12} (Listed in table 2).

The main clinical manifestations of spinocerebellar ataxias result from the involvement of cerebellar structures, but they often present with extra-cerebellar features.^{7 8} The decrement of olfactory function observed in previous studies was always small and far less marked than that reported in PD or AD, for instance.^{2 11 12 26}

Abele *et al*¹² demonstrated a moderate impairment of olfaction in eight patients with multiple system atrophy, and 11 patients with sporadic ataxia with unknown aetiology, although

Table 2 Previous studies

| Paper | Number of cases | Test used | Method of analysis | Outcomes |
|---|--|--|---|---|
| Satya-Murti <i>et al</i> , 1988 ²⁴ | 7 FA 9 Other neurological disorder | BAEP + nonstandard test | Studied olfactory function | FA patients were significantly lower than the normal controls |
| Fernandez-Ruiz <i>et al</i> , 2003 ¹³ | 12 SCA2 5 SCA3 1 SCA 10 5 Sporadic 5 Recessive 1 FA 25 PD 27 HD | UPSIT | Compare UPSIT scores of the different groups | Smell deficit in SCA 2, autosomal recessive ataxia and sporadic ataxia, but not in patients with SCA3 |
| Abele <i>et al</i> , 2003 ¹² | 8 MSA 1 Late onset sporadic ataxia of unknown aetiology | SS + (3 tests of olfactory function) | Studied olfactory function | No significant differences in olfactory function between patients with sporadic ataxia = MSA-C |
| Connelly <i>et al</i> , 2003 ¹¹ | 2 SCA2 5 SCA3 1 SCA7 4 unidentified forms of cerebral degeneration 23 FA | UPSIT | Study olfactory function in patients with cerebellar disorder | FA group were significantly lower than controls, Group with ataxia was also lower than control |
| Mainland <i>et al</i> , 2005 ¹⁶ | 7 focal unilateral cerebellar lesions | UPSIT | Examined the olfactory function in patients with unilateral cerebellar lesions | Patients with unilateral cerebellar lesions were impaired at olfactory identification |
| Velazquez-Perez <i>et al</i> , 2006 ²⁵ | 53 SCA2 | UPSIT + nonstandard test (detection threshold, discrimination threshold) | Analysed olfactory threshold and their relation to other features. | Significant impairment in SCA 2: in olfactory threshold, quality, identification and discrimination |
| Braga Neto <i>et al</i> , 2011 ¹⁴ | 41 SCA 3 46 control | SS-16 | Analysed olfactory identification and correlate with MMSE and non-cerebellar symptoms | Significantly reduced in patients with SCA3 and that sex, MMSE scores and RLS also influence the SS-16 scores |

BAEP, brainstem auditory-evoked potentials; FA, Friedreich Ataxia; MMSE, Mini-Mental State Examination; PD, Parkinson's disease; HD, Huntington disease; MSA, multiple system atrophy; MSA-C, multiple system atrophy type cerebellar; RLS, restless leg syndrome; SCA, spinocerebellar ataxia; SS, Sniffin'Sticks; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Test.

Movement disorders

when controlled for age, the authors did not adjust the results for MMSE scores. Connely *et al*¹¹ studied a group of 35 non-demented patients with assorted degenerative ataxias (including SCA 3, 7, 2 and FA), showing a deficit in olfaction when compared with age- and gender-matched control subjects. Fernandez-Ruiz *et al*¹⁵ reported olfactory impairments in 29 patients with autosomal dominant, recessive and sporadic ataxia in comparison with 29 age- and gender-matched controls, however, they did not correlate the UPSIT with the MMSE scores. Velazquez-Perez *et al*²⁵ found that UPSIT scores were lower in a group of 53 SCA 2 patients when compared with 53 controls, but when demented subjects were excluded, there was no significant difference in UPSIT scores between groups. Recently, Braga-Neto *et al*¹⁴ demonstrated olfactory dysfunction in 41 subjects with SCA 3 even when matched for age, gender and MMSE scores. They excluded all patients whose MMSE score was below 24, or individuals with less than 5 years of education.

The role of the cerebellum in olfaction has been proposed but never fully clarified, and the anatomical pathways that lead to this connection have not yet been demonstrated, however, in 1997, Yousef *et al*¹⁵ reported fMRI findings in five adult men with normal sense of smell, showing that olfactory nerve-mediated-stimulation activated the orbitofrontal and cerebellar areas, suggesting that the cerebellum is involved in sensory discrimination and attention to tasks. Sobel *et al*²⁷ using fMRI, demonstrated that the cerebellum shows olfactory-related activation which was dependent on the odorant concentration, reinforcing the idea of a role for the cerebellum in olfaction. Nevertheless, the same study showed cerebellar activation during the sniffing of non-odourised air, which was hypothesised as part of a cerebellar role in the maintenance of a feedback mechanism regulating the sniffing magnitude. In another functional study, Oureshy *et al*²⁸ mapped the human brain during olfactory processing and reported a cerebellar activation during olfactory naming, suggesting the cerebellum may have a role in cognitive olfactory processing. Savic reported^{29–32} in four different papers using fMRI or PET scan that the cerebellum is activated during odour discrimination, odour recognition memory and during passive smelling. Finally, Ferdon and Murphy³³ demonstrated in an fMRI study with 10 young and 10 elderly adults, that olfactory tasks caused activation of the cerebellar lobes, especially in superior semilunar lobule, inferior semilunar lobule and posterior quadrangular lobule.

Besides the motor control and olfaction, the cerebellum has been well recognised to be involved in cognitive processing^{34–37}. These findings were consistent with a number of studies evidencing a cerebellar role during attention,³⁸ memory,^{34–39} language⁴⁰ and verbal fluency.⁴¹

Stoodley and Schmahmann⁴² showed similar findings in an fMRI study with healthy subjects, showing cerebellar activation during cognitive functioning in the posterior lobe areas, these findings were supported in different studies^{36–42–45} and the posterior lobes were recognised as cognition regions.

Burk³⁴ studied cognition in SCA1, SCA2 and SCA3 present on verbal memory tasks, supported by the hypothesis that these deficits are due to a disruption of cerebrocerebellar circuitries and not from the cerebellar degeneration per se.

The relationship between cognitive and smell test scores has previously been reported in control subjects,²⁴ subjects with mild cognitive impairment and patients with AD, and other neurodegenerative diseases such as PD⁴⁴ and progressive supranuclear palsy.⁶ Ours is the first study to show an association

between olfaction and cognitive function in ataxias, but we suggest that in future studies, cognitive performance—measured by the crude score on the MMSE or more sophisticated neuropsychometric testing—should be taken into consideration when studying olfaction in neurodegenerative diseases, and ataxia in particular.

Quantitative correlation of clinical findings with MRI data was not possible in this study; future studies including voxel-based morphometry, diffusion tensor imaging, and fMRI might help clarify this subject further. In studies with homogeneous groups of genetic ataxia patients, correlation with repeat length might also provide additional insights.

Our data, derived from the largest series of patients with a heterogeneous group of ataxia tested for smell deficit so far, confirm the presence of hyposmia in cerebellar ataxia, and further demonstrates that cognitive deficits in the ataxia group might be a confounding factor, and should be taken into consideration in future studies. Although the two deficits might be independent, it is also possible that cognitive difficulties partly explain the smell deficit found in the ataxia group when compared with controls.

Contributors M Moscovich: conceptualised study, analysed data in study, drafted manuscript, revised manuscript. R P Munhoz: drafted manuscript, revised manuscript. H A Teive: revised manuscript. S Raskin: revised manuscript. M J Carvalho: revised manuscript. E R Barbosa: revised manuscript. R Ranvaud: revised manuscript. J Liu: revised manuscript. K McFarland: revised manuscript. T Ashizawa: revised manuscript. A J Lees: revised manuscript. L Silveira-Moriyama: designed study, interpreted data in study, analysed data in study, drafted manuscript, revised manuscript.

Funding This work was funded by the Reta Lila Weston Trust for Medical Research. Dr Laura Silveira-Moriyama is beneficiary of a Reta Lila Weston Fellowship, receives a grant from Parkinson's UK, and travel grant from UCB and Teva. Dr Moscovich reports no disclosures. Dr Munhoz reports no disclosures. Dr Ashizawa is funded by NINDS grant RC1NS068897, National Ataxia Foundation, Marigold Foundation. Dr Teive received personal compensation for educational activities with Allergan, Boehringer, Ingelheim, Ipsen, Novartis, and Roche, and serves as an editorial board member of Parkinsonism and Related Disorders, Journal of Neurology Research, Parkinson's Disease, Current Neurology and Neuroscience Reports, and Arquivos de Neurosiquiatria. Dr Carvalho reports no disclosures. Dr Raskin reports no disclosure. Liu reports no disclosure. Dr Lees is funded by PSP Association, Weston Trust - The Reta Lila Howard Foundation grant, is a member consultant of Genus, advisory board of Novartis, Teva, Meda, Boehringer Ingelheim, GSK, Ipsen, Lundbeck, Allergan, Orion, BIAL, Noscira, Roche and received honoraria from Novartis, Teva, Meda, Boehringer Ingelheim, GSK, Ipsen, Lundbeck, Allergan, Orion, BIAL, Noscira, Roche. Dr Barbosa received personal compensation for educational activities from Boehringer-Ingelheim. Dr Ranvaud reports no disclosure. Dr McFarland reports no disclosure.

Competing interests None.

Ethics approval Ethics committee at the Federal University of Parana General Hospital.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. Ahlskog JE, Waring SC, Petersen RC, *et al*. Olfactory dysfunction in Guamanian ALS, parkinsonism, and dementia. *Neurology* 1998;**51**:1672–7.
2. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, *et al*. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*. 1998;**55**:84–90.
3. Silveira-Moriyama L, Schwingenschuh P, O'Donnell A, *et al*. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;**80**:744–8.
4. Silveira-Moriyama L, Carvalho Mde J, Katzenschlager R, *et al*. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord* 2008;**23**:2328–34.
5. Silveira-Moriyama L, Guedes LC, Kingsbury A, *et al*. Hyposmia in G2019S LRRK2-related parkinsonism: clinical and pathologic data. *Neurology* 2008;**71**:1021–6.
6. Silveira-Moriyama L, Hughes G, Church A, *et al*. Hyposmia in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2010;**25**:570–7.
7. Manto M, Marmolino D. Cerebellar ataxias. *Curr Opin Neurol* 2009;**22**:419–29.
8. Schols L, Bauer P, Schmidt T, *et al*. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;**3**:291–304.

Movement disorders

9. **Klockgether T**, Paulson H. Milestones in ataxia. *Mov Disord* 2011;**26**:1134–41.
10. **Klockgether T**. Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2011;**24**:339–45.
11. **Connolly T**, Farmer JM, Lynch DR, et al. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2003;**74**:1435–7.
12. **Abele M**, Riet A, Hummel T, et al. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003;**250**:1453–5.
13. **Fernandez-Ruiz J**, Diaz R, Hall-Haro C, et al. Olfactory dysfunction in hereditary ataxia and basal ganglia disorders. *Neuroreport* 2003;**14**:1339–41.
14. **Braga-Neto P**, Felicio AC, Pedrosa JL, et al. Clinical correlates of olfactory dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;**17**:353–6.
15. **Yousem DM**, Williams SC, Howard RO, et al. Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 1997;**204**:833–8.
16. **Mainland JD**, Johnson BN, Khan R, et al. Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. *J Neurosci* 2005;**25**:6362–71.
17. **Teive HA**, Munhoz RP, Raskin S, et al. Spinocerebellar ataxia type 10: frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. *Mov Disord* 2010;**25**:2875–8.
18. **Teive HA**, Munhoz RP, Arruda WO, et al. Spinocerebellar ataxia type 10-A review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;**17**:655–61.
19. **Teive HA**, Munhoz RP, Raskin S, et al. Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;**66**:691–4.
20. **Kabal G**, Hummel T, Sekinger B, et al. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;**34**:222–6.
21. **Subramony SH**. SARA—a new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;**3**:136–7.
22. **Schmitz-Hubsch T**, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;**66**:1717–20.
23. **Brucki SM**, Nitrini R, Caramelli P, et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;**61**:777–81.
24. **Silveira-Moriyama L**, Azevedo AM, Ranvaud R, et al. Applying a new version of the Brazilian-Portuguese UPSIT smell test in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;**68**:700–5.
25. **Velazquez-Perez L**, Fernandez-Ruiz J, Diaz R, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. *J Neurol* 2006;**253**:1165–9.
26. **Hawkes C**. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;**18**:364–72.
27. **Sobel N**, Prabhakaran V, Hartley CA, et al. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 1998;**18**:8990–9001.
28. **Qureshy A**, Kawashima R, Imran MB, et al. Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol* 2000;**84**:1656–66.
29. **Savic I**. Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 2002;**12**:455–61.
30. **Savic I**. Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Neuroscientist* 2002;**8**:204–11.
31. **Savic I**, Gulyas B, Berglund H. Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. *Hum Brain Mapp* 2002;**17**:17–27.
32. **Savic I**. Processing of odorous signals in humans. *Brain Res Bull* 2001;**54**:307–12.
33. **Ferdon S**, Murphy C. The cerebellum and olfaction in the aging brain: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003;**20**:12–21.
34. **Burk K**. Cognition in hereditary ataxia. *Cerebellum* 2007;**6**:280–6.
35. **Molinari M**, Chiricozzi FR, Clausi S, et al. Cerebellum and detection of sequences, from perception to cognition. *Cerebellum* 2008;**7**:611–15.
36. **Tedesco AM**, Chiricozzi FR, Clausi S, et al. The cerebellar cognitive profile. *Brain* 2011;**134**:3669–83.
37. **Schmahmann JD**, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998;**121**:561–79.
38. **Gottwald B**, Mihajlovic Z, Wilde B, et al. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia* 2003;**41**:1452–60.
39. **Chiricozzi FR**, Clausi S, Molinari M, et al. Phonological short-term store impairment after cerebellar lesion: a single case study. *Neuropsychologia* 2008;**46**:1940–53.
40. **Klein D**, Milner B, Zatorre RJ, et al. The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:2899–903.
41. **Peterburs J**, Bellebaum C, Koch B, et al. Working memory and verbal fluency deficits following cerebellar lesions: relation to interindividual differences in patient variables. *Cerebellum* 2010;**9**:375–83.
42. **Stoodley CJ**, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2009;**44**:489–501.
43. **Timmann D**, Brandauer B, Hermsdörfer J, et al. Lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Cerebellum* 2008;**7**:602–6.
44. **Hartley JF**, Weintraub D, Mankonyan E, et al. Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;**26**:2051–7.