

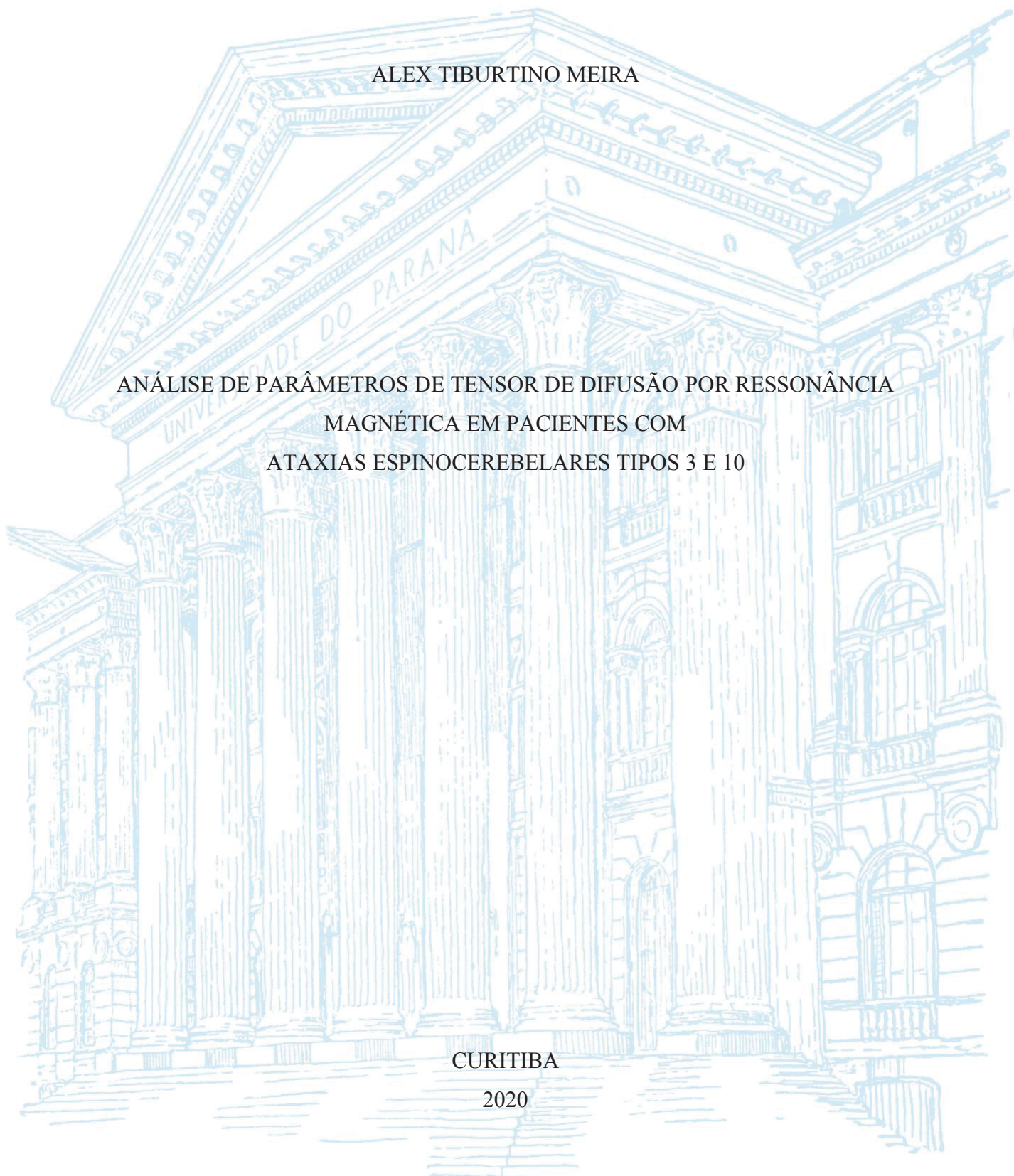
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALEX TIBURTINO MEIRA

ANÁLISE DE PARÂMETROS DE TENSOR DE DIFUSÃO POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA EM PACIENTES COM
ATAXIAS ESPINOCEREBELARES TIPOS 3 E 10

CURITIBA

2020



ALEX TIBURTINO MEIRA

ANÁLISE DE PARÂMETROS DE TENSOR DE DIFUSÃO
POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PACIENTES COM
ATAXIAS ESPINOCEREBELARES TIPOS 3 E 10

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso G. Teive

Co-orientadores:

Prof. Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo

Prof. Dr. Arnolfo de Carvalho Neto

Colaboradores:

Prof. Dr. Walter Oleschko Arruda

Dr. Sergio Eiji Ono

CURITIBA

2020

M514 Meira, Alex Tiburtino

Análise de parâmetros de tensor de difusão por ressonância magnética em pacientes com ataxias espinocerebelares tipos 3 e 10 [recurso eletrônico] / Alex Tiburtino Meire. – Curitiba, 2020.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Coorientadores: Prof. Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo
Prof. Arnolfo de Carvalho Neto

1. Doença de Machado-Joseph. 2. Imagem por ressonância magnética. 3. Imagem por tensão de difusor. 4. Ataxias espinocerebelares. I. Teive, Hélio Afonso Ghizoni. II. Camargo, Carlos Henrique Ferreira. III. Carvalho Neto, Arnolfo de. IV. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

NLM: WL 320



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ALEX TIBURTINO MEIRA** intitulada: "**ANÁLISE DE PARÂMETROS DE TENSOR DE DIFUSÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PACIENTES COM ATAXIAS ESPINOCEREBELARES TIPOS 3 E 10.**", sob orientação do Prof. Dr. HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 24 de Junho de 2020.

Assinatura Eletrônica
24/06/2020 17:38:16.0
HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
24/06/2020 10:40:04.0
CARLOS ALEXANDRE TWARDOWSCHY
Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO
PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
26/06/2020 10:38:41.0
FERNANDO SPINA TENSINI
Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica
29/06/2020 15:22:33.0
DANTE LUIZ ESCUISSATO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
25/06/2020 12:59:12.0
ADRIANA MORO
Avaliador Externo (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE)

Dedico esta tese à minha família, que tem sido o meu suporte em todas as fases de minha vida, principalmente: meus pais Euilb e Marleide, minha esposa Maria Luísa, minhas irmãs Anália e Adriana, e às minhas sobrinhas Júlia, Thainá, Beatriz e Isabela; bem como aos meus apoiadores Zico e Zeca.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive, Professor Associado de Neurologia, pelo seu inestimável apoio, incentivo e orientação que possibilitaram a realização desta tese, bem como por todos os ensinamentos no âmbito da neurologia e da vida.

Ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR e à direção do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo apoio e incentivo.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique F. Camargo, do Grupo de Doenças Neurológicas, do Programa de Graduação em Medicina Interna, Hospital de Clínicas, da Universidade Federal do Paraná, pelo incentivo constante e minuciosa orientação.

Ao Dr. Sergio Eiji Ono, pelo apoio e empenho na realização dos exames de ressonância magnética, na aplicação das técnicas necessárias e na avaliação e interpretação dos resultados, fundamentais para o desenvolvimento desta tese.

À Luciana Venâncio (in memoriam), secretária do DAPI, pelo seu inestimável auxílio e simpatia no agendamento e orientação aos pacientes para a realização dos exames de ressonância magnética. Em nome de todos que ali trabalham.

Ao Professor Arnolfo de Carvalho Neto, Professor Associado de Radiologia, UFPR, pelo apoio na realização e interpretação das imagens.

Ao Professor Salmo Raskin, Professor de Genética da PUC-PR, pela expressiva ajuda na realização dos testes genéticos e encaminhamento dos pacientes.

Ao professor Tetsuo Ashizawa, Professor de Neurologia na Houston Methodist Research Institute, Houston, Texas, pela ajuda na realização dos testes genéticos.

Ao Dr. Walter Arruda Oleschko, Professor Associado de Neurologia da UFPR, pela colaboração na realização desta tese. Sem o qual não poderia ter tido sucesso sozinho.

Aos inúmeros chefes e professores que tive oportunidade de conhecer no decorrer das residências realizadas (UNESP e UFPR) e durante meu curso de Medicina (UFPB), pelos inestimáveis conhecimentos transmitidos.

Aos Médicos Residentes de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo atendimento aos pacientes e pela ajuda na investigação das ataxias espinocerebelares.

A todos os pacientes com ataxia espinocerebelar tipos 3 e 10, que contribuíram para a realização desta pesquisa, e a todos os pacientes que contribuíram a minha formação como Neurologista e especialista em distúrbios do movimento.

RESUMO

As ataxias espinocerebelares tipo 3 (AEC 3) e tipo 10 (AEC 10) são os dois tipos mais prevalentes de AEC no sul do Brasil. Este estudo objetivou comparar parâmetros de tensor de difusão (ITD) de imagem por ressonância magnética (RM) em pacientes com AEC 3 e AEC 10 comparados com controles, e correlacionar estes dados com achados clínicos e genéticos moleculares. Todos os pacientes do estudo tiveram diagnóstico genético confirmado. Dados demográficos, clínicos, gravidade da ataxia medida pela *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) e expansões do gene afetado foram avaliados. Dezenove pacientes com AEC 3 e dezoito pacientes com AEC 10 e igual número de controles saudáveis para cada grupo foram selecionados. Os sujeitos do estudo foram submetidos ao mesmo protocolo de neuroimagem (NI) em um aparelho de RM 3T da Siemens MAGNETOM Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha). O TRACULA (*TRActs Constrained by UnderLying Anatomy*) realizou a tratografia probabilística com precedentes anatômicos, combinados com a segmentação realizada pelo FreeSurfer. A partir dessa ferramenta, os dados das medidas de difusão (FA, DA, DR e DM) foram tabulados no programa Excel para serem analisados e comparados. O teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi usado para comparar os grupos em termos de variáveis quantitativas. A associação entre duas variáveis quantitativas foi estimada através do coeficiente de correlação de Spearman. Todos os pacientes apresentaram ataxia de marcha, além de que outros sintomas cerebelares foram comuns em pacientes com AEC 3 e AEC 10: ataxia de membro (10 contra 11), disartria (17 contra 17) e nistagmo (14 contra 10). No grupo AEC 3, três pacientes apresentaram espasticidade e outros quatro hiperreflexia, e nenhum paciente no grupo AEC 10 apresentou qualquer sintoma de liberação piramidal. Os pacientes do grupo AEC 10 não apresentaram epilepsia. Quanto aos achados de neuroimagem, foram encontrados mais tratos afetados em AEC 3 do que em AEC 10. Houve mais tratos apresentando redução de DA nos tratos alterados de AEC 3 e mais tratos com aumento de DR em tratos alterados em AEC 10. Pacientes com AEC 3 apresentaram alterações no trato corticoespinhal (TCE) e radiação talâmica anterior (RTA), o que não ocorreu em AEC 10. Ambos os grupos não apresentaram ainda alteração de feixe angular do cíngulo. O escore da SARA apresentou correlação com tratos alterados em AEC 3 e não em AEC 10, assim como as demais correlações clínicas foram encontradas de forma mais importante em AEC 3. Houve alterações de DTI tanto para AEC 3 quanto para AEC 10, sendo que foram mais difusas em AEC 3. As alterações tipicamente sugestivas de acometimento da bainha de mielina em AEC 10 e as alterações mais heterogêneas, sendo axonais secundárias, em AEC 3 podem corresponder à evolução clínica mais rápida e agressiva da AEC 3.

Palavras-chave: Ataxia espinocerebelar. Doença de Machado-Joseph. Ataxinas. Neuroimagem. Imagem por Ressonância Magnética. Imagem por tensor de difusão. FreeSurfer.

ABSTRACT

Spinocerebellar ataxias type 3 (SCA 3) and type 10 (SCA 10) are the two most prevalent types in southern Brazil. This study aimed to compare parameters of diffusion tensor imaging (DTI) by magnetic resonance (MR) of patients with SCA 3 and SCA 10 compared with controls, and to correlate these data with clinical and molecular findings. All patients in the study had a confirmed genetic diagnosis. Demographic, clinical data, severity of ataxia by the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and repeat expansion size of the affected gene were evaluated. Nineteen patients with SCA 3 and eighteen patients with SCA 10 and an equal number of healthy controls for each group were selected. The study subjects were submitted to the same neuroimaging (NI) protocol in a Siemens MAGNETOM Skyra MRI machine (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). TRACULA (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy) performed probabilistic tractography with anatomical precedents, combined with the segmentation performed by FreeSurfer. From this tool, the data of the diffusion measures (FA, AD, RD and MD) were tabulated in the Excel program, to be analyzed and compared. The Student's t-test or the Mann-Whitney non-parametric test were used to compare the groups in terms of quantitative variables, and the association between two quantitative variables was assessed by the Spearman correlation coefficient. All patients presented gait ataxia, while other cerebellar symptoms were common in patients with SCA 3 and SCA 10: limb ataxia (10 against 11), dysarthria (17 against 17) and nystagmus (14 against 10). In the SCA 3 group, three patients had spasticity and another four hyperreflexia, and no patient in the SCA 10 group had any symptoms of pyramidal release. Patients in the SCA 10 group did not present epilepsy. As for the neuroimaging findings, more affected tracts were found in SCA 3 than in SCA 10. There was a greater reduction in AD in altered tracts of SCA 3 and more increase in RD in altered tracts in SCA 10. Patients with SCA 3 showed changes in the corticospinal tract (CST) and anterior thalamic radiation (ATR), which did not occur in SCA 10. Both groups have not yet presented changes in the angular bundle of the cingulate (ABC). The SARA score showed a correlation with altered tracts in SCA 3 and not in SCA 10, as well as the other clinical correlations were found more importantly in SCA 3. There were changes in DTI for both SCA groups, which were more diffuse in SCA 3. The changes typically suggestive of involvement of the myelin sheath in SCA 10 and the more heterogeneous changes, secondarily axonal, in SCA 3 may correspond to the more rapid and aggressive clinical evolution of SCA 3.

Keywords: Spinocerebellar ataxias. Machado-Joseph disease. Ataxins. Neuroimaging. Magnetic resonance imaging. Diffusion tensor imaging. Freesurfer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – FEIXES DE SUBSTÂNCIA BRANCA DO ENCÉFALO AVALIADOS NESTE ESTUDO.....	33
FIGURA 2 – MODELO DE TENSOR DE DIFUSÃO.....	37
FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO VOLUMÉTRICA DOS ELIPSOIDES, EM AUMENTO.....	40
FIGURA 4 – CORTE AXIAL DE IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO AO NÍVEL DOS NÚCLEOS DA BASE.....	41
 FIGURA DO ARTIGO:	
FIGURA 1 – FEIXES DE SUBSTÂNCIA BRANCA DO ENCÉFALO EM PACIENTES COM AEC 3 (ESQUERDA) e AEC 10 (DIREITA) ALTERADOS COMPARADOS A CONTROLES.....	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ATAXIAS ESPINOCEREBELARES AUTOSSÔMICAS DOMINANTES (AECS) DESCRITAS ATÉ O MOMENTO	18
TABELA 2 – MECANISMOS GENÉTICOS RESPONSÁVEIS PELO DESENVOLVIMENTO DE ATAXIAS ESPINOCEREBELARES AUTOSSÔMICAS DOMINANTES (AECS) DESCRITAS ATÉ O MOMENTO	19
TABELA 3 – VARIAÇÃO GEOGRÁFICA DA PREVALÊNCIA DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES AUTOSSÔMICAS DOMINANTES (AECS)	21
TABELA 4 – ESTRUTURAS ACOMETIDAS E POUPADAS NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3	24
TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO DA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 DE ACORDO COM RIESS (2008) E WANG (2009)	26
TABELA 6 – SUBFENÓTIPOS DA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 DE ACORDO COM MORO (2014).....	27
TABELA 7 – PRINCIPAIS MODALIDADES DE NEUROIMAGEM DISPONÍVEIS PARA AVALIAÇÃO DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES.....	35
TABELA 8 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS NEURORRADIOLÓGICAS (NR) DAS NEUROIMAGENS (TOMOGRÁFIA COMPUTADORIZADA OU RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA) NAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (AECS).....	43

TABELAS DO ARTIGO:

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E GENÉTICA DOS GRUPOS.....	64
TABELA 2 – CORRELAÇÃO ENTRE TRATOS COM ALTERAÇÕES (PACIENTES X CONTROLES) E DADOS CLÍNICOS E ASPECTOS MOLECULARES	65

TABELAS SUPLEMENTARES:

TABELA S1 – DADOS DE TRATOGRRAFIA (FA, DA, DM E DR) RELATIVOS AOS
PACIENTES COM AEC 3 COMPARADOS COM CONTROLES.... 66

TABELA S2 – DADOS DE TRATOGRRAFIA (FA, DA, DM E DR) RELATIVOS AOS
PACIENTES COM AEC 10 COMPARADOS COM CONTROLES.. 68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADRPL	– Atrofia Dentatorubro Palidolusiana
AEC	– Ataxia espinocerebelar
AMS	– Atrofia de múltiplos sistemas
AMS-C	– Atrofia de múltiplos sistemas do tipo cerebelar
ATTCT	– Pentanucleotídeo adenina-timina-timina-citosina-timina
ATTCTn	– Expansão ATTCT
<i>ATXN3</i>	– Gene da ataxina 3
Atxn3	– Proteína ataxina 3
<i>ATXN10</i>	– Gene da ataxina 10
Atxn10	– Proteína ataxina 10
CA	– Coeficiente de atenuação
CAG	– Trinucleotídeo citosina-adenina-guanina
CAGn	– Expansão CAG
CDA	– Coeficiente de difusão aparente
CEP	– Comitê de ética em pesquisa
CHC	– Complexo Hospital de Clínicas
CRISPR	– do inglês, <i>clustered regularly interspaced short palindromic</i>
CTGn	– Expansão CTG
DA	– Difusividade axial
DAPI	– Diagnóstico Avançado por Imagem Ltda.
DM	– Difusividade média
DMJ	– Doença de Machado-Joseph
DP	– Desvio-padrão
DR	– Difusividade radial
FA	– Fração de anisotropia
FC	– Feixe do cíngulo
FLAIR	– do inglês, <i>fluid attenuation inversion recovery</i>
FLI	– Fascículo longitudinal inferior
FLSp	– Parte parietal do fascículo longitudinal superior
FLSt	– Parte temporal do fascículo longitudinal superior

FMa	– Fórceps maior
FMe	– Fórceps menor
GGCCTGn	– Expansão GGCCTG
IBD	– Imagens baseadas em difusão
iRM	– Imagem por ressonância magnética
ISM	– Imagens por suscetibilidade magnética
ITD	– Imagem por tensor de difusão
LCR	– Líquido cefalo-raquidiano
MPRAGE	– do inglês, <i>Magnetization-prepared rapid gradient-echo</i>
MSQ	– Mapeamento de suscetibilidade quantitativa
NA	– Não aplicável
NI	– Neuroimagem
OMIM®	– do inglês, <i>online mendelian inheritance in man</i>
OPE	– Oftalmoplegia externa
PoliQ	– Poliglutaminas
PET-FDG	– Tomografia por emissão de pósitrons com 18 Fluorodeoxiglicose
QSM	– do inglês, <i>Quantitative susceptibility mapping</i>
RM	– Ressonância magnética
RMf	– Ressonância magnética funcional
RTA	– Radiação talâmica anterior
SARA	– do inglês, <i>Scale of the assessment and rating of ataxia</i>
SB	– Substância branca
SC	– Substância cinzenta
SNC	– Sistema Nervoso Central
SPECT	– do inglês, <i>single photon emission computed tomography</i>
TC	– Tomografia computadorizada
TCLE	– Termo de consentimento livre e esclarecido
TCE	– Trato corticoespinal
TE	– Tempo de eco
TGGAAn	– Expansão TGGAA
TR	– Tempo de repetição
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
UNC	– Fascículo uncinado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	ATAXIAS ESPINOCEREBELARES	17
1.1.1	Ataxia espinocerebelar tipo 3 – Doença de Machado-Joseph	22
1.1.2	Ataxia espinocerebelar tipo 10	26
1.2	TRATOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	29
1.2.1	Fibras de Associação	30
1.2.2	Fibras de Projeção.....	31
1.2.3	Fibras Comissurais.....	32
1.3	O USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA INVESTIGAÇÃO DAS AECS	34
1.3.1	A Ressonância magnética (RM) de crânio	34
1.3.2	ITD e Tratografia por RM	36
1.3.3	AECs e Neuroimagem por RM.....	41
1.3.4	AECs e parâmetros de ITD.....	45
1.4	IMPORTÂNCIA E JUSTIFICATIVA DESTE ESTUDO	46
2	OBJETIVOS	48
2.1	OBJETIVO GERAL	48
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
3	ARTIGO DA TESE	49
4	CONCLUSÕES	70
4.1	CONCLUSÃO GERAL.....	70
4.1	CONCLUSÕES ESPECÍFICAS	70
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..	86
	APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO ÀS ATAXIAS	
	ESPINOCEREBELARES	89

ANEXO 1 – ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA).....	92
ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ENSINO E PESQUISA	95
ANEXO 3 – DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DAPI.....	99
ANEXO 4 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA TREMOR AND OTHER HYPERKINETIC MOVEMENTS.....	100
ANEXO 5 – ARTIGO DA TESE SUBMETIDO A PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	104

1 INTRODUÇÃO

Ataxia origina-se da palavra grega *ατάξις* (α – prefixo de negação + *τάξις* – coordenação), que significa, *ipsis litteris*, falta de coordenação. Esse termo refere-se ao sintoma, caracterizado pela inabilidade de coordenar movimentos voluntários ao exame físico, não se referindo, portanto, a uma doença específica. O termo ataxia surgiu como referência a incoordenação dos movimentos referindo-se a ataxia sensitiva da *tabes dorsalis* (KLOCKGETHER; PAULSON, 2011).

Equilíbrio e coordenação são produtos de conexões complexas e intrínsecas aos núcleos da base, cerebelo, córtex cerebral e vias sensitivas e motoras periféricas. Portanto, ataxia pode existir como alteração de qualquer dessas vias. Existem quatro tipos principais de ataxia: sensitiva (comprometimento da via da sensibilidade proprioceptiva), frontal (comprometimento do lobo frontal – via cerebelo-frontal), vestibular (disfunção do sistema labiríntico, de existência controversa) e cerebelar (comprometimento do cerebelo e de suas projeções aferentes e eferentes) (CAMPBELL, 2005; AKBAR; ASHIZAWA, 2015).

O grupo de doenças de ataxia cerebelar pode ter causas esporádicas ou genéticas. São exemplos das primeiras: autoimune, degenerativas, desmielinizantes, doença cerebrovascular, infecciosas/pós-infecciosas, paraneoplásica, tóxica/metabólica, tumores ou idiopática (HALLET, 2007; KLOCKGETHER, 2007). Por sua vez, as ataxias cerebelares genéticas, também conhecidas como familiares ou hereditárias, podem apresentar-se de forma autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X ou com herança mitocondrial (TEIVE; ASHIZAWA, 2015). O padrão de início da doença (subagudo), a idade de início dos sintomas, o padrão de acometimento em outros membros da família e alguns achados da história ou exame físico podem sugerir um padrão de herança familiar específico (PAULSON, 2009).

Em 1983, Anita Harding classificou as ataxias hereditárias: (I) As ataxias com causa conhecida (desordens metabólicas, defeitos de reparação do DNA). (II) As de etiologia desconhecidas. As ataxias cerebelares desse grupo foram, então, divididas quanto ao início em: (A) precoce (< 20 anos, como a ataxia de Friedreich) e (B) tardio (> 20 anos, ataxia cerebelar autossômica dominante ou ACAD). As ACAD, por sua vez, foram divididas em tipos de 1 a 4: tipo 1 – com atrofia óptica, oftalmoplegia, demência, distúrbios do movimento ou amiotrofia; tipo 2 – com degeneração da retina; tipo 3 –

forma pura; tipo 4 – com mioclonia e surdez; e ainda um grupo de ataxias autossômicas dominantes periódicas (HARDING, 1983). Como veremos na próxima sessão, hoje em dia se utiliza uma classificação mais racional denominada clínico-genética.

1.1 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

O termo ataxia espinocerebelar (AEC; em inglês, SCA, *spinocerebellar ataxia*) foi, inicialmente, utilizado para referir-se a ataxia de Friedreich, em 1950, no entanto, ao longo do tempo, o seu significado foi alterado. Atualmente, o termo AEC é utilizado para denominar as ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes. A nomenclatura das AEC ocorre de acordo com a descoberta de seus genes em ordem cronológica: AEC 1, AEC 2, AEC 3, ... (BIRD, 1993; PAULSON, 2009), sendo que, atualmente, são descritas 48 AECs (TABELA 1) (*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), 2020). A atrofia Dentatorubro Palidolusiana (ADRPL) é uma doença que é considerada parte desse grupo, apesar de não receber a denominação de AEC (BRAGA-NETO, 2017; CARROL et al., 2018; OMIM, 2020).

A herança autossômica dominante é caracterizada por: (1) uma condição cujo gene acometido encontra-se localizado em cromossomos autossômicos, e não sexuais (X ou Y); (2) afeta igualmente ambos os sexos; (3) a condição é transmitida por ambos os sexos; (4) uma pessoa afetada tem pelo menos um parente afetado; (5) 50% dos descendentes de um paciente afetado, aproximadamente, deverão ser afetados (STRACHAN; READ, 2011).

Três mecanismos genéticos principais são responsáveis pela apresentação das AECs: (1) poliglutaminas; (2) expansões repetidas não-codificadoras de proteínas; e (3) mutações convencionais. Algumas AECs têm mecanismos genéticos desconhecidos (TABELA 2) (PAULSON, 2009; SUN; LU; WU, 2016; CARROL et al., 2018; OMIM, 2020; SCHÖLS et al., 2004; TEIVE et al., 2019). As doenças do grupo das poliglutaminas (PoliQ) caracterizam-se pela repetição do trinucleotídeo CAG (citosina-adenina-guanina) no gene codificador de uma proteína. A proteína com mutação sofre alteração de conformação, o que promove agregação intracelular caracteristicamente, e isto parece estar relacionado com o processo patológico da doença (PAULSON, 2009). Neste grupo é comum a antecipação genética, que significa aumento de repetições a cada geração, promovendo início cada vez mais precoce ao longo das gerações, e isto geralmente é ainda mais comum quando a transmissão paterna ocorre (PULST, 2003).

TABELA 1 – ATAXIAS ESPINOCEREBELARES AUTOSSÔMICAS DOMINANTES (AECS)
DESCRITAS ATÉ O MOMENTO

AEC	Gene	Localização	Genética Molecular
1	<i>ATXN1</i>	6p22	CAGn
2	<i>ATXN2</i>	12q24	CAGn
3	<i>ATXN3</i>	14q32	CAGn
4	<i>SCA4</i>	16q22	?
5	<i>β-III Spectrin</i>	11q13	Mutação
6	<i>CACNA1A</i>	19p13	CAGn
7	<i>ATXN7</i>	3p21	CAGn
8	<i>ATXN8OS</i>	13q21	CTGn
9	?	?	?
10	<i>ATXN10</i>	22q13	ATTCTn
11	<i>TBK2</i>	15q14	Mutação
12	<i>PPP2R2B</i>	5q31	CAGn
13	<i>KCNC3</i>	19q13.33	Mutação
14	<i>PRKCG</i>	19q13.42	Mutação
15/16	<i>ITPRI</i>	3p26.1	Mutação
17	<i>TBP</i>	6q27	CAGn
18	<i>IFRD1 (?)</i>	7q22-32	Mutação
19/22	<i>KCND3</i>	1p13	Mutação
20	<i>DAGLA(?)</i>	11q12	Duplicação
21	<i>TMEM240</i>	1p36	Mutação
23	<i>PDYN</i>	20p13	Mutação
25	<i>SCA25</i>	2p15-p21	?
26	<i>EEF2</i>	19p13	Mutação
27	<i>FGF14</i>	13q33	Mutação
28	<i>AFG3L2</i>	18p11	Mutação
29	<i>ITPRI</i>	3p26.1	Mutação
30	<i>ODZ3 (?)</i>	4q34	Mutação
31	<i>BEAN</i>	16q22	TGGAA n
32	<i>SCA32</i>	7q32	?
33	?	?	?
34	<i>ELOVL4</i>	6q14	Mutação
35	<i>TGM6</i>	20p13	Mutação
36	<i>NOP56</i>	20p13	GGCCTGn
37	<i>DAB1</i>	1p32	Mutação
38	<i>ELOVL5</i>	6p12	Mutação
39	<i>(44 genes)</i>	11q21	Duplicação
40	<i>CCDC88C</i>	14q32	Mutação
41	<i>TRPC3</i>	4q27	Mutação
42	<i>CACNA1G</i>	17q21	Mutação
43	<i>MME</i>	3q25	Mutação
44	<i>GRM1</i>	6q24	Mutação
45	<i>FAT2</i>	5q32	Mutação
46	<i>PLD3</i>	19q13	Mutação
47	<i>PUM1</i>	1p35	Mutação
48	<i>STUB1</i>	16p13.3	Mutação
ADRPL	<i>ATN1</i>	12p13	CAGn

FONTE: Adaptada de OMIM (2020), PAULSON (2009), SUN; LU; WU (2016) e TEIVE et al. (2019).

NOTAS: Mutação refere-se aos casos quando mais de um dos seguintes mecanismos foi encontrado: deleção, inserção, mutação sem sentido, duplicação. AEC 24 trata de uma ataxia espinocerebelar autossômica recessiva, tipo 4.

LEGENDAS: ? – incerto; (?) – provável, mas ainda não confirmado; ADRPL – Atrofia Dentatorubro Palidolusiana; CAGn – expansão CAG; CTGn – expansão CTG; ATTCTn – expansão ATTCT; TGGAA n – expansão TGGAA; GGCCTGn – expansão GGCCTG.

TABELA 2 – MECANISMOS GENÉTICOS RESPONSÁVEIS PELO DESENVOLVIMENTO DE ATAXIAS ESPINOCEREBELARES AUTOSSÔMICAS DOMINANTES (AECs) DESCRITAS ATÉ O MOMENTO

Mecanismo	Observação	AEC
Poliglutaminas	Expansão do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina - CAGn	1, 2, 3, 6, 7, 12, 17, ADRPL
Expansões repetidas não-codificadoras de proteínas	Expansões* localizadas fora da região produtora da proteína, cujo mecanismo de toxicidade é menos conhecido	8, 10, 12, 31, 36
Mutações convencionais	Mutação pontual, substituição, mutação splicing, mutação truncada, deleção pontual ou longa, inserção, duplicação, mutação sem sentido	5, 11, 13, 14, 15/16, 18-23, 26-30, 34, 35, 37-48
Desconhecidas		4, 9, 25, 30, 32 e 33

FONTE: Adaptada de OMIM (2020), PAULSON (2009), SUN; LU; WU (2016) e TEIVE et al. (2019).

NOTA: Expansões não codificadoras de proteínas: CTG/CAG (AEC 8 e AEC 12); ATTCTn (AEC 10); (TGGAA)n, (TAGAA)n e (TAAAA)n (SCA 31); GGCCTGn (AEC 36).

LEGENDAS: ADRPL – Atrofia Dentatorubro Palidolusiana; CAGn – expansão do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvem ganho de função tóxica do ácido ribonucléico (RNA), disfunção mitocondrial, canalopatias, autofagia e desregulação de transcrição. As células de Purkinje do cerebelo parecem apresentar especial vulnerabilidade a estes mecanismos, o que causa degeneração dessas células com consequente atrofia cerebelar. Ademais, alterações de substância branca (SB) e/ou cinzenta (SC) de diferentes regiões em diferentes proporções pode ocorrer de forma associada (HEKMAN; GOMEZ, 2015).

Os sinais e sintomas presentes nas AECs dependem da forma de acometimento cerebelar e extracerebelar. Acometimento cerebelar hemisférico manifesta-se através de sintomatologia de desequilíbrio, incoordenação de marcha, alterações de movimentos oculares extrínsecos, dismetria, decomposição do movimento, disdiadococinesia, tremor, disartria, hipotonia e fenômeno do rebote. Já o acometimento do verme cerebelar causa ataxia de tronco e marcha, titubeação e distúrbios do movimento ocular extrínseco. De outra forma (filogenética), quando áreas do vestibulocerebelo são acometidas, os sintomas de desequilíbrio, vertigem e ataxia de marcha são mais proeminentes. Geralmente, as AECs evoluem de forma crônica e progressiva (ASHIZAWA; XIA, 2016; CAMPBELL, 2005). Tipicamente, os sintomas tornam-se presentes por volta dos 30-50 anos de idade, de forma subaguda (LOPES-CENDES et al., 1997), sendo que a evolução

dos sintomas tem maior velocidade nos primeiros anos de doença (ZONTA et al., submetido a publicação). Portanto, os principais sintomas cerebelares relacionados às AECs são: ataxia de marcha e membros (dismetria, disdiadococinesia, tremor intencional, disartria), e nistagmo (PAULSON, 2009; TEIVE, 2009).

Os sintomas extracerebelares mais encontrados nas AECs são: alterações de motricidade ocular extrínseca (oftalmoplegia externa, alentecimento de sácades, dismetria sacádica, diplopia), distúrbios do movimento (distonia, parkinsonismo, mioclonia, coreia), sinais piramidais (hiperreflexia, espasticidade, sinal de Babinski), alteração cognitiva, alterações visuais (retinite pigmentar) ou auditivas (hipoacusia), epilepsia, neuropatia periférica e distúrbios medulares (incontinência urinária) (TEIVE, 2009; PAULSON, 2009).

A apresentação fenotípica é variável entre os tipos de AECs, assim como entre pacientes de um mesmo tipo. Exemplo disto ocorre com a AEC tipo 3 (AEC 3), a mais comum e uma das que apresenta maior variação fenotípica. Algumas AECs apresentam-se fenotipicamente como ataxia pura (AECs 6, 11, 15/16, 31). Entretanto, a maioria das AECs apresentam sinais e sintomas extracerebelares associados, como por exemplo, retração palpebral bilateral (do inglês, *bulging eyes*, ou sinal de Collier) e oftalmoplegia vertical (AEC 3), retinite pigmentar (AEC 7) e epilepsia (AEC 10) (BARSOTTINI et al., 2014; MORO et al., 2013a). Esses achados extracerebelares são úteis para reduzir as possibilidades diagnósticas, o que facilita o diagnóstico mais assertivo dos casos (NÉMETH et al., 2013).

De acordo com revisão sistemática realizada por Ruano et al. (2014), a prevalências das AECs é variável de 0 a 5,6 por 100.000 habitantes, com média de 2,7/100.000. A Ataxia Espinocerebelar tipo 3 é a forma mais prevalente, seguindo-se dos tipos 2 e 6. Sendo que, dentre os estudos avaliados nesta revisão, em 3 deles, a AEC 2 foi a mais comum em um (Cantabria, Espanha), e a AEC 6 foi a mais comum em outros dois (Holanda e Japão). Nesta revisão, a taxa de pacientes sem diagnóstico genético confirmado variou de 20% (Cantabria, Espanha) a 92% (Sudeste da Noruega). Tais dados demonstram como a distribuição de AEC pelo mundo é variável, como também o é, a distribuição dos subtipos de AECs (RUANO et al., 2014).

A prevalência de cada tipo de AEC nos diferentes países é variável, como se pode ver: China (n = 167) – AECs 3 (48,23%), 2 (5,88%) e 1 (4,70%), não foram encontrados casos de AEC 6, 7 ou ADRPL (TANG et al., 2000); Itália (n = 183) – AECs 2 (24%), 1 (21%), tipos 3, 6 e 7 foram consideradas raras (BRUSCO et al., 2004); Japão

(n = 31) – AECs 6 (32,7%), 3 (11,5%) e 31 (9,6%), sendo também encontrados casos de AECs 1, 2, 8 e ADRPL (SAKAKIBARA et al., 2017); Portugal (estudo de prevalência populacional) – AEC 3 (3,1/100.000), ADRPL (0,33/100.000) e AEC 2 (0,1/100.000) (COUTINHO et al., 2013).

No Brasil, Teive et al. (2012) estudaram 150 pacientes e encontraram como tipos mais prevalentes: tipo 3 (n = 101, 72,46%; sendo 41 homens, média da idade de início de 34,87 anos), seguida da tipo 10 (n = 27, sendo 14 homens, média da idade de início de 35 anos) e seguidas pelos tipos 2, 7, 1 e 6 (TEIVE et al., 2012).

Uma revisão sistemática recente mostrou que a frequência de AECs variou entre os diferentes países do continente americano, sendo a AEC 3 mais comum na maioria deles (14-48%), com exceção dos que apresentaram AEC 2 como a mais comum: México (45,4%), Cuba (86,8%) e Argentina (40%); além de AEC 7 na Venezuela (26,6%) e AEC 10 no Peru (20%), sendo que alguns países não dispuseram de dados (TEIVE et al., 2019).

Portanto, é importante para o preciso diagnóstico genético saber a origem étnica da família estudada (TABELA 3).

TABELA 3 – VARIAÇÃO GEOGRÁFICA DA PREVALÊNCIA DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES AUTOSSÔMICAS DOMINANTES (AECs)

AECs	Países com maior prevalência
AEC 1	Itália, Reino Unido, França
AEC 2	Cuba, Índia, Reino Unido, França, Estados Unidos
AEC 3	Portugal, Brasil, Alemanha, Japão, China, Canadá
AEC 6	Japão, Austrália, Alemanha
AEC 7	Suécia, Finlândia, Estados Unidos, China
AEC 10	México, Brasil, Peru
ADRPL	Japão

FONTES: Adaptada de HIRAYAMA et al. (1994), ARRUDA; TEIVE (1997), TEIVE (2009), TEIVE et al. (2019).

LEGENDAS: AEC – Ataxia espinocerebelar; ADRPL – Atrofia Dentatorubro Palidolusiana.

A alteração radiológica mais comumente encontrada nas AECs é a atrofia cerebelar com ou sem acometimento de tronco encefálico (atrofia olivopontocerebelar) (KLOCKGETHER et al., 1998; TEIVE et al., 2012). Porém, outros achados de imagem são possíveis: atrofias de corpo caloso, cerebral difusa, de medula cervical e de núcleo denteado, atrofia/degeneração olivar, hiperintensidade em T2 em ponte e pedúnculos cerebelares, alterações de núcleos da base etc. Ademais, existem alterações específicas

em algumas poucas AECs que ajudam a definir o diagnóstico, porém, são exceções (DEISTUNG et al., 2016; MEIRA et al., 2019; PERUCCA et al., 2016).

Apesar de muito ter se evoluído em relação a descrição das AECs, não se pode falar o mesmo em relação ao tratamento. Os estudos limitam-se a grupos pequenos de pacientes, incapazes de gerar evidência científica, normalmente voltados para casos selecionados e que não demonstram grandes avanços em relação ao tratamento (SARVA; SHANKER, 2014; ZESIEWICZ et al., 2018). Portanto, por ora, o tratamento permanece sendo suportivo e sintomático (BRAGA-NETO et al., 2016).

Potenciais tratamentos estão sendo testados, e podem ser divididos nas seguintes categorias: terapias farmacológicas (potencializadores da depuração de proteínas, estimulação de autofagia, inibidores da produção de fragmentos de proteínas tóxicos, corretores de desregulação transcripcional, dentre outras); terapias genéticas (interferência RNA, terapias baseadas em microRNA, pequenas interferências pelo RNA e RNA curto em gancho de cabelo, terapias de oligonucleotídeos sem sentido, desregulação alélica e não alélica, saltar o exon, CRISPR/Cas9 – do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, que permite edição genômica, para que o sistema Cas9 possa promover deleção seletiva do DNA) e terapias com células-tronco (injeções estereotáxicas intratecais ou dentro dos núcleos profundos ou na SB do cerebelo, transplante intravenoso ou intracraniano). Outras grandes variedades de terapias vêm sendo testadas (BUIKJSEN et al., 2019).

1.1.1 Ataxia espinocerebelar tipo 3 – Doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph, também conhecida como DMJ ou AEC 3, foi inicialmente denominada de doença açoriana (ROMANUL et al., 1977). Originalmente descrita em pessoas das famílias de William Machado (NAKANO; DAWSON; SPENCE, 1972), Thomas (WOODS; SCHAUMBURG, 1972) e Joseph Bastiana (ROSENBERG et al., 1976), provenientes da Ilha de São Miguel, Açores. Apesar disso, especula-se que talvez casos publicados anteriormente já tratavam de DMJ (BOLLER; SEGARRA, 1969; MEIRA et al., 2020).

Coube a Coutinho e Andrade (1978) descreverem de forma pormenorizada a doença, com suas características fenotípicas múltiplas, em pacientes provenientes dos Açores, denominando-a de Doença de Machado-Joseph (COUTINHO; ANDRADE, 1978; ROSENBERG et al., 1978). Em 1980, Paula Coutinho publicou um novo artigo

contendo os critérios diagnósticos da doença, posteriormente atualizados em 1992 em sua tese de doutorado (COUTINHO, 1992; LIMA; COUTINHO, 1980; MEIRA et al., submetido a publicação).

A AEC 3 se caracteriza por ser uma doença de distribuição universal, e sua prevalência dentre as AECs é variável: 5% (Índia) a 63% (Portugal e Brasil). De toda forma, na maioria dos países, é a forma mais prevalente (SALEEM et al., 2000; SILVEIRA et al., 2002). A AEC 3 mostrou-se a mais prevalente na maioria dos países americanos (14-48%) (TEIVE et al., 2019).

A doença é causada por expansão CAG (trinucleotídeo citosina-adenina-guanina que codifica o aminoácido Glutamina – Q; as doenças que assim se comportam são denominadas genericamente de poliglutaminas – poliQ), no gene *ATXN3* (Ataxina-3), localizado no cromossomo 14q32.1 (KAWAGUCHI et al., 1994). O número normal de repetições CAG é de 12 a 44. Nos pacientes afetados são encontradas repetições acima de 55. Alguns poucos indivíduos reportados apresentaram AEC 3 com expansões intermediárias (45 a 55), o que caracteriza penetrância incompleta nessa faixa. Nesta situação é mais comum encontrar, como característica clínica, síndrome das pernas inquietas (PADIATH et al., 2005; PAULSON, 2009). Instabilidade intergeração é descrita, principalmente, nos casos cuja transmissão paterna é a determinante, ou seja, o número de repetições aumenta de uma geração para a seguinte, o que pode aumentar a gravidade da doença e o seu surgimento mais precoce (IGARASHI et al., 1996).

Além disso, o número de repetições CAG (CAG_n) apresenta correlações bem estabelecidas com características clínicas. A gravidade da doença se correlaciona de forma positiva com este número, enquanto o início dos sintomas da doença se correlaciona de forma negativa (MARUYAMA et al., 1995). Além disso, o CAG_n correlaciona-se também com o fenótipo: sinais piramidais e distonia são mais comuns em pacientes com maiores expansões, enquanto neuropatia periférica, com menores (DÜRR et al., 1996; JARDIM et al., 2001).

A Ataxina-3 é uma proteína que se encontra difusamente presente em diversas células não apenas no sistema nervoso central, mas em outras regiões, na sua forma natural. Apesar disso, após a mutação, a proteína produz neurodegeneração, associada à gliose em apenas algumas destas diferentes estruturas do encéfalo que a possuem (TABELA 4). Pode ocorrer presença de inclusões intranucleares em alguns casos, mas que não se localizam nas estruturas de maior neurodegeneração (COUTINHO, 1992;

COUTINHO; GUIMARÃES; SCARAVILLI, 1982; PAULSON, 2012; SCHMIDT et al., 1998; SUENAGA et al., 1993).

TABELA 4 – ESTRUTURAS ACOMETIDAS E POUPADAS NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3

Situação	Estruturas
Acometidas	
Cerebelares	Núcleo denteado, pedúnculos cerebelares superior e médio.
Extracerebelares	Substância negra, núcleo rubro, núcleo subtalâmico, núcleos dos nervos pontinos e de outros nervos motores cranianos, fascículo longitudinal medial, circuito dentatorrubral, colunas de Clarke, células dos cornos anteriores e posteriores da medula espinhal, tratos espinocerebelares.
Poupadas	Olivas bulbares, trato córtico-espinhal e córtices cerebral e cerebelar.

FONTES: Adaptada de COUTINHO (1992), COUTINHO; GUIMARÃES; SCARAVILLI (1982), PAULSON (2012), SCHMIDT et al. (1998) e SUENAGA et al. (1993).

A apresentação fenotípica da AEC 3 é ampla. A doença costuma ter início de sintomas entre 30 e 50 anos, com ataxia de marcha e/ou apendicular, desequilíbrio, disartria, que evoluem de forma progressiva. Em seguida, surgem outros sintomas: nistagmo, diplopia, movimentos sacádicos lentos, oftalmoplegia externa, retração palpebral (“*bulging eyes*”). A doença evolui lenta e progressivamente, ao longo de anos, de forma variável, mas com o avançar da patologia surge a necessidade de uso de órteses para apoio deambulatório, seguida de uso de cadeira-de-rodas, e, por fim, os pacientes tornam-se acamados. Nesse estágio são comuns a disartria e disfagia graves, com complicações consequentes: broncoaspiração e pneumonia, com morte prematura. Já os achados de distonia, amiotrofia, fasciculação, espasticidade e parkinsonismo são variáveis (KIELING et al., 2007; MATSUMURA et al., 1996; SCHÖLS et al., 1996; SEQUEIROS; COUTINHO, 1993).

É incomum o aparecimento de demência. No entanto, déficits cognitivos estão bem descritos. Os principais achados são disfunção executiva, emocional, da atenção e da fluência verbal. Déficit de memória visual e verbal e disfunção construcional e visuoespacial também estão relatados. Estes achados não se correlacionam com o CAGn. Em um estudo com neuroimagem funcional, encontrou-se correlação significativa negativa entre fluxo sanguíneo do tálamo e a parte do teste de trilhas (no inglês, *Trail Making Test*), provavelmente relacionada com a função talâmica para perseguição visual, seletividade da atenção e consciência visual. Em outro estudo, as alterações cognitivas

estavam relacionadas ao córtex associativo, tronco encefálico e cerebelo, com leves alterações de memória de trabalho e verbal, além de habilidades visuoespaciais (BRAGANETO et al., 2012a; LOPES et al., 2013; MARUFF et al., 1996; TEIVE; ARRUDA, 2009).

Alterações de sono são comuns na AEC 3: dificuldade para iniciar o sono, despertares noturnos aumentados, sonolência excessiva diurna, distúrbio comportamental do sono com movimentos rápidos dos olhos (MRO, ou REM, do inglês, *rapid eyes movements*, 43-55% dos pacientes), movimentos periódicos de membros durante o sono, apneia obstrutiva e central, alucinações hipnagógicas, e noctúria. Em alguns portadores de repetições intermediárias, a síndrome das pernas inquietas manifesta-se como único sintoma nestes pacientes, além de estar presente em 45% dos pacientes com expansões maiores (MORO et al., 2017; PEDROSO et al., 2011; SCHÖLS et al., 1998; VAN ALFEN et al., 2001).

O estudo neurofisiológico periférico se mostra alterado em até 60% dos casos, em algum momento da doença. Os achados mais comuns são: neuropatia axonal periférica, acompanhada de amiotrofia, fasciculações, espasmos musculares e câimbras (até 80%). Este último achado pode ser o sintoma inicial ou principal sintoma para grande parte dos pacientes (MORO et al., 2017; PEDROSO et al., 2013).

A ataxia associada com disfunção autonômica é mais comum na atrofia de múltiplos sistemas do tipo cerebelar (AMS-C), porém em situação de história familiar positiva para doença autossômica dominante, faz-se mister o diagnóstico diferencial com as AECs, em que a tipo 2 assume lugar de destaque. Não obstante, é possível encontrar denervação cardíaca na AEC 3. Além desta, são achados: hipotensão ortostática sintomática, constipação, disfunção erétil e incontinência urinária (MORO et al., 2017).

A classificação da AEC 3 evoluiu bastante desde as descrições iniciais. Em 1978, Paula Coutinho e Corino Andrade dividiram a doença em 3 subfenótipos. O tipo 1 (tipo Joseph) apresenta progressão mais grave e início mais precoce, tipicamente apresentando distonia e sinais piramidais, além de oftalmoplegia externa (OPE), sintomas cerebelares leves (15% dos casos); o tipo 2 (tipo Thomas) apresenta idade de início e progressão intermediárias e predominam os sinais cerebelares associados a piramidais, sendo comum a OPE (38% dos casos); o tipo 3 (tipo Machado) é menos grave, com início tardio, sintomas periféricos, ataxia de marcha e apendicular, e variável presença de sinais piramidais e/ou OPE (47% dos casos) (COUTINHO; ANDRADE, 1978). Em 2008, foi sugerida nova classificação da doença em quatro subtipos, sendo posteriormente

acrescentado um quinto subtipo, como mostrado na TABELA 5 (RIESS et al., 2008; WANG et al., 2009).

TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO DA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 DE ACORDO COM RIESS (2008) E WANG (2009)

S	%	Características	Idade de início
I	13%	Proeminente espasticidade, rigidez, bradicinesia e pouca ataxia	10-30 anos
II	57%	Ataxia e hiperreflexia. Pode haver paraparesia espástica	20-50 anos
III	30%	Ataxia e polineuropatia periférica	40-75 anos
IV		Neuropatia; Parkinsonismo dopa-responsivo	Variável
V*	-	Diagnóstico diferencial das paraplegias espásticas	12-48 anos
		Não é amplamente aceita	

FONTES: Adaptada de RIESS et al. (2008) e WANG et al. (2009).

LEGENDA: S – subtipo; % – porcentagem; * – adicionado a partir de WANG et al., 2009.

Já em trabalho brasileiro sobre a apresentação clínica dos pacientes apresentou-se maior variação de até 7 subfenótipos da doença (TABELA 6) (MORO et al., 2014).

Portanto, tendo-se diversa variação fenotípica, além da diversidade de alterações de neuroimagem, hoje se compreende a AEC 3 como uma doença neurodegenerativa cerebelar e extracerebelar – sistemas visual, auditivo, vestibular, somatossensitivo, dopaminérgico e colinérgico. O prognóstico é variável entre os tipos diferentes, porém de forma geral, é de aproximadamente 21 anos após o início dos sintomas, relacionados a risco de morte quase 5 vezes maior do que parentes não afetados (diferença de aproximadamente 15 anos), e dependente da CAGn e idade de início dos sintomas (KIELING et al., 2007; RÜB; BRUNT; DELLER, 2008).

1.1.2 Ataxia espinocerebelar tipo 10

A ataxia espinocerebelar tipo 10 (AEC 10) é uma ataxia cerebelar autossômica dominante, rara, encontrada em pacientes com ancestralidade ameríndia e hispânica, principalmente na América Latina. A AEC 10 foi originalmente descrita no México, com quadro típico de ataxia cerebelar (ataxia de marcha e apendicular, disartria e anormalidades oculares), associada a envolvimento extracerebelar e, particularmente, epilepsia. Posteriormente, foram descritos casos no Brasil, na Argentina, na Venezuela, na Colômbia, nos Estados Unidos da América, no Peru, na Bolívia, na China e no Japão, com quadro fenotípico semelhante (RASMUSSEN et al., 2001; TEIVE et al., 2004).

TABELA 6 – SUBFENÓTIPOS DA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3 DE ACORDO COM MORO (2014)

Subfenótipo	Características	n (%)
1	Distonia/parkinsonismo/ataxia	10 (6,0)
2	Ataxia/sinais piramidais	111 (66,4)
3	Ataxia/sinais periféricos	22 (13,2)
4	Parkinsonismo	4 (2,4)
5	Paraparesia espástica	1 (0,6)
6	Síndrome cerebelar pura	12 (7,2)
7	Misto (ataxia, sinais piramidais e parkinsonismo responsivo a levodopa)	5 (3,0)
Outros	Semelhante a síndrome do homem rígido / Esclerose Lateral Amiotrófica	2 (1,2)

FONTE: Adaptado de MORO et al. (2014).

A sua etiologia foi relacionada à expansão de uma repetição pentanucleotídica não codificante adenina-timina-timina-citosina-timina (ATTCTn), que se localiza no íntron 9 do gene da ataxina 10 (*ATXN10*), no cromossomo 22q13.11. O número normal de repetições varia entre 9 e 32, sendo que pacientes com expansão aumentada apresentam até 4500 repetições. A ATTCTn produz uma estrutura não pareada, que não parece interferir diretamente na transcrição do gene *ATXN10*. Tampouco esta repetição se associa com ganho ou perda de função, a partir de observações em células não-neuronais transformadas. A proteína Ataxina 10 (Atxn10) tem alguma função vital em relação à célula nervosa, porém, ainda não identificada. Estudos em animais não suportam evidência de que a haploinsuficiência seja o mecanismo patogênico envolvido. Provavelmente, a repetição AUCUU na transcrição do *ATXN10*, em trans, ou seja, em ambas as fitas, promove um ganho de função RNA favorecedor como mecanismo patogênico (MATSUURA et al., 2000; WAKAMIYA et al., 2006).

A genética molecular da AEC 10 ainda apresenta de forma bem documentada a relação inversa entre ATTCTn e idade de início dos sintomas, bem como a antecipação genética. Interrupções ATATTCT e ATTTTCT que estão associadas com maiores expansões, porém não com idade de início dos sintomas, são encontradas em pacientes. Ademais, apenas na ausência de interrupções ocorre a correlação ATTCTn e idade de início dos sintomas. Nos casos com interrupções, são comuns epilepsia e a antecipação, porém com o efeito paradoxal de contração de expansões intergeracionais (MCFARLAND et al., 2013a, 2013b).

O primeiro estudo patológico feito em paciente com AEC 10 demonstrou como principal alteração patológica a perda de células de Purkinje do cerebelo. O paciente apresentava redução da camada molecular e, em menor extensão, da granular interna. Este achado corresponde à redução de volume dos hemisférios mais pronunciada do que do verme. Gliose de Bergmann está presente nas áreas de perda das células de Purkinje. Não foram encontradas alterações de córtex cerebral, hipocampo, mesencéfalo ou ponte; além disso, no núcleo denteado foi observada atrofia dendrítica sem perda neuronal. Tais achados devem ser vistos à luz do uso de anticonvulsivantes neste paciente (XIA et al., 2013).

Outro estudo demonstrou atrofia de SB exclusivamente no cerebelo, associada à degeneração de SC no cerebelo, tronco encefálico, putâmen e tálamo. Sendo que a degeneração de SC no tálamo e da SB no lóbulo VI do cerebelo associara-se com a presença de epilepsia. Este estudo observou que o padrão inicial na doença é de acometimento cerebelar posterior ou floclonodular, e houve correlação inversa entre a neurodegeneração e a gravidade medida através da Escala para Avaliação e Gradação de Ataxia (SARA, do inglês, *Scale of the Assessment and Rating of Ataxia*) (HERNANDEZ-CASTILLO et al., 2019).

O fenótipo dessa AEC é bem mais restrito, quando comparado à AEC 3, classicamente apresentando ataxia cerebelar, com discreta alteração piramidal, e poucos achados extrapiramidais. Comumente, na população de pacientes mexicanos apresenta neuropatia periférica e epilepsia. Em contrapartida, na brasileira, estes achados são infrequentes, pelo menos no sul do país. A apresentação de epilepsia é variável entre as populações estudadas, variando entre 25 e 80%, entre os mexicanos (em média 72,2%), e 64,7% no Brasil como um todo e de apenas 3,75% na região sul deste país (CASTILHOS et al., 2014; RASMUSSEN et al., 2001; TEIVE et al., 2004, 2010). Alguns pacientes apresentam sinais piramidais leves. Talvez estas discrepâncias fenotípicas encontradas entre populações diferentes da mesma doença, causadas por diferença na ancestralidade, sejam causadas por interrupções das expansões ATTCTn e outras características genéticas culminando neste diferencial (ALMEIDA et al., 2009; DE CASTILHOS et al., 2014; MCFARLAND et al., 2014).

Em relação aos achados não-motores, o contraste dos pacientes com AEC 10 e AEC 3 retorna: sonolência excessiva diurna foi mais prevalente entre pacientes com AEC 10 quando comparados a controles ou pacientes com AEC 3; já o distúrbio comportamental do sono REM e a síndrome das pernas inquietas foram incomuns nos

pacientes com AEC 10; fadiga e alterações da cognição foram comuns, porém, menos do que em pacientes com AEC 3, assim como alterações psiquiátricas foram mais prevalentes do que em controles (MORO et al., 2017). Chama a atenção alguns episódios frequentes de ataxia de início agudo, precipitada por eventos como gravidez e puerpério (TEIVE et al., 2011) e uso de corticosteroides (MORO et al., 2013b). Bem como, há um relato de caso de início de psicose, também de forma aguda, em um paciente sem histórico prévio de comprometimento psiquiátrico (WEXLER; FOGEL, 2011). Além disso, Teive, Munhoz e Ashizawa (2011) descreveram uma família em que membros assintomáticos relataram ter realizado teste com 1 dose de álcool, e aqueles que vieram a desenvolver AEC 10 posteriormente apresentavam desequilíbrio e ataxia de marcha desproporcionais à quantidade de bebida ingerida (TEIVE; MUNHOZ; ASHIZAWA, 2011).

A expansão genética ATTCTn em AEC 10 é caracterizada por instabilidade quando a transmissão paterna ocorre, e por estabilidade na transmissão materna. Correlação negativa com a idade de início também ocorre. Porém, não se correlaciona com a gravidade da doença nem com presença de epilepsia. Ao contrário do que ocorre em AEC 3, a AEC 10 apresenta antecipação relacionada à contração de repetições, em vez de expansão (TEIVE et al., 2012).

1.2 TRATOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os tratos são feixes de axônios mielinizados, que conectam diferentes regiões no sistema nervoso central. As fibras que formam o trato podem ser classificadas como de associação, de projeção ou comissurais, a depender do tipo de conexão que exerça. As fibras ditas de associação conectam regiões corticais no mesmo hemisfério cerebral, e podem ser ainda subdivididas em curtas ou longas. As fibras de associação curtas são as fibras em U, estruturas que comunicam giros adjacentes. As fibras de associação longas são aquelas que comunicam regiões mais distantes, como diferentes lobos do mesmo hemisfério cerebral, como: giro do cíngulo (GC), fascículos longitudinais superiores (FLS) e inferiores (FLI), fascículo uncinado (UNC), dentre outras. As fibras de projeção conectam estruturas corticais cerebrais com estruturas profundas (núcleos da base) ou do tronco encefálico e medula espinhal, por exemplo o trato corticoespinhal (TCE) e a radiação talâmica anterior (RTA). Por último, as fibras comissurais são aquelas que conectam regiões homólogas de hemisférios diferentes, portanto, atravessando a linha média, como o corpo caloso (CC), fórcepses maiores e menores (FMa e FMe)

(JELLISON et al., 2004). Abaixo, encontra-se a descrição dos principais tratos que foram investigados neste estudo, sendo dois deles centrais e únicos (os fórceps maior e menor), e os demais, bilaterais.

1.2.1 Fibras de Associação

O feixe do cíngulo (FC) estende-se desde a região para-olfatória, localizada abaixo do rostro do corpo caloso (CC), curvando-se anteriormente para cima e depois posteriormente, circundando o CC, prolongando-se internamente ao giro parahipocampal e uncus. Tem por função conectar áreas dos lobos frontal, parietal e temporal medial, além de núcleos talâmicos. Tem participação no sistema límbico, emoções, comportamento social (córtex anterior), integração visuoespacial e atenção (posterior) (JELLISON et al., 2004). Estudos com RMf demonstraram que a ativação do FC esquerdo esteve envolvida em atividades baseadas em linguagem (ZAGO et al., 2008), enquanto a ativação direita relacionou-se à paranoia e à disforia. Lesões da parte anterior podem cursar com diferentes déficits emocionais ou comportamentais (mutismo acinético, redução de ansiedade e falta de resposta afetiva a dor), redução de comportamento espontâneo e movimento intencional de sacadas oculares, disfunção executiva e depressão. Lesões da área posterior podem causar amnésia retrógrada e anterógrada, desorientação topográfica, amnésia verbal e metamorfopsia (lados direitos dos objetos borrados) (ALLMAN et al., 2001).

O feixe angular do cíngulo (FAC) conecta o giro do cíngulo posterior com o hipocampo e o córtex entorrinal. Está relacionado com funções cognitivas. Também conhecido como feixe parahipocampal, tem como funções associadas: memória episódica, tomadas de decisões, controle executivo e emoções (AVERILL et al., 2018). Um estudo correlacionou a duração do aleitamento materno com fração de anisotropia (FA) no FAC (BAUER et al., 2019). Também se demonstrou em adultos mais velhos não-dementes que valores menores de FA no lado esquerdo foram associados com menor performance em memória verbal (EZZATI et al., 2016)

O fascículo uncinado (UNC) conecta estruturas do lobo frontal (giro frontal inferior e orbital) com o lobo temporal (polo anterior, amígdala e uncus), curvando-se ao redor da fissura lateral. Sua função não é exatamente bem estabelecida, mas acredita-se que participe na linguagem, na memória semântica e episódica, na integração da memória bem como no processamento social emocional. Estudos demonstraram que o UNC

participa no circuito implicado na prosopagnosia, na apatia, nas alterações da memória semântica e episódica, além de ter sido associado com transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia (OISHI et al., 2015; PAPAGNO et al., 2011; VON DER HEIDE et al., 2013; ZAGO et al., 2008).

O fascículo longitudinal superior (FLS) é um trato denso que forma um grande arco superior à ínsula, conectando estruturas corticais dos lobos frontal, temporal, parietal e occipital. Apresenta uma parte parietal (FLSp) e outra temporal (FLSt). O FLSp conecta o lobo parietal ao frontal e participa em funções como atividade de iniciação motora, atenção espacial, gestos e memória orofacial. A lesão desse fascículo está relacionada com apraxia ideacional. A FLSt, também chamada de fascículo arqueado, conecta estruturas do lobo temporal (giro temporal superior, córtex auditivo – área de Wernicke) com as do frontal (córtex pré-frontal ventrolateral, área de Broca) e tem por funções: integração entre audição e fala, reconhecimento da linguagem e resposta adequada, e percepção espacial. Alteração deste fascículo está implicada não apenas em afasia de condução, mas também em anomia, afasia motora, entre outros distúrbios da linguagem (quando lesionado do lado esquerdo) e negligência (quando o dano se localiza à direita) (DE SCHOTTEN et al., 2011; LUNVEN et al., 2015; MADHAVAN et al., 2014; ZAGO et al., 2008).

O fascículo longitudinal inferior (FLI) ou occipito-temporal (FOT) é um feixe de fibras que conecta o lobo occipital com o temporal, com funções no reconhecimento visual de objetos, faces e lugares, processamento semântico, léxico e de emoções, leitura e conexão da representação do objeto com os significados léxicos, assim como participação na memória visual. Pode estar associado com alterações neurológicas como prosopagnosia (mais comuns em lesões à direita), agnosia visual (mais comuns em lesões à esquerda), amnésia visual, negligência visual, alucinações visuais, hipoemocionalidade e algumas formas do espectro autista, esquizofrenia e alexia (CATANI et al., 2003; HERBET; ZEMMOURA; DUFFAU, 2018; MUMMERY et al., 1999).

1.2.2 Fibras de Projeção

O trato corticoespinhal (TCE) conecta o córtex motor primário (área 4 de Brodmann) à medula espinhal, tendo por função a transmissão de impulsos nervosos relacionados aos movimentos voluntários. O neurônio motor superior é a célula desse feixe (ZAGO et al., 2008).

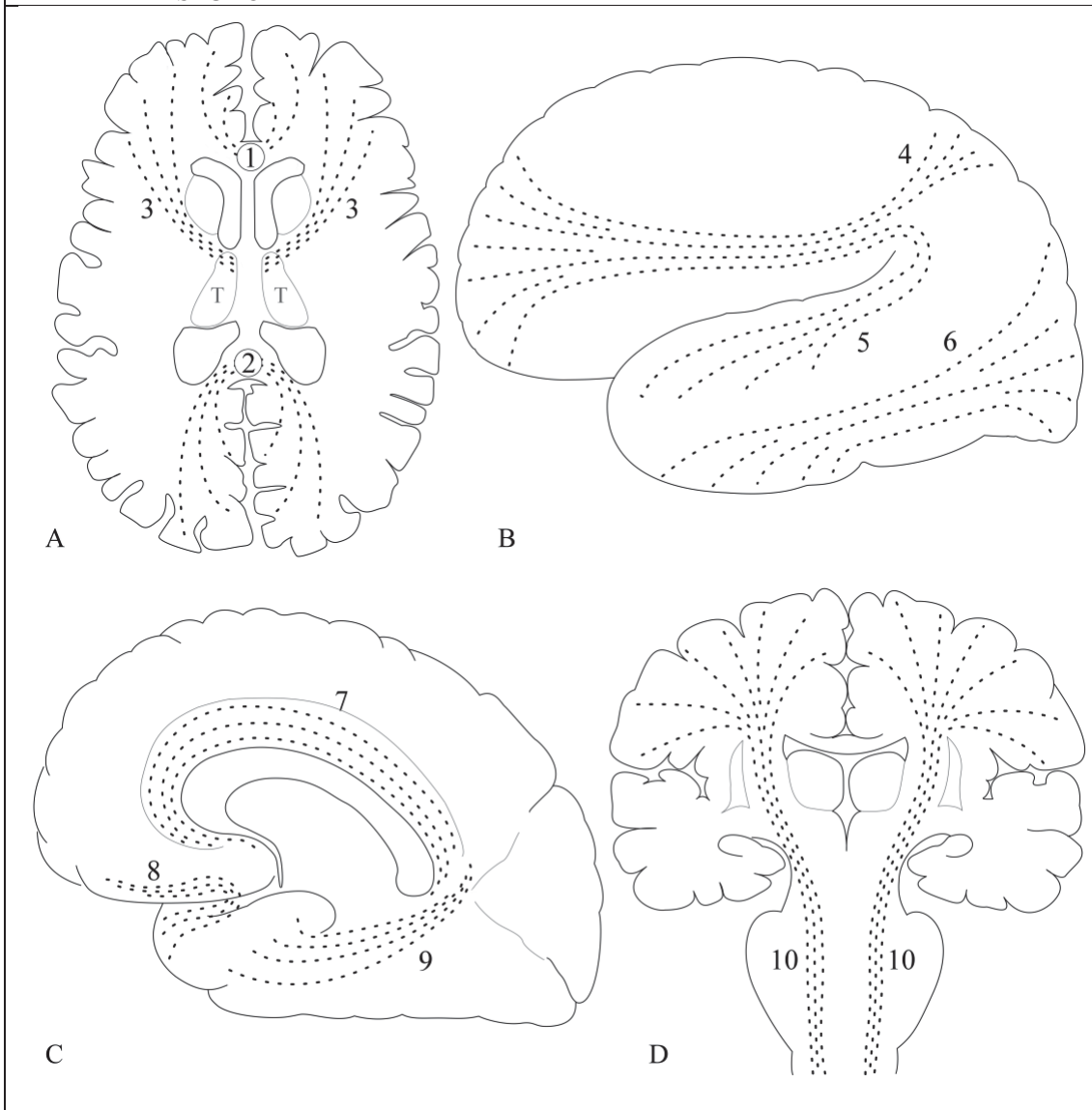
A radiação talâmica anterior (RTA) é o conjunto de fibras que conecta os núcleos anteriores e dorsais do tálamo e a substância cinzenta periaquedutal com o córtex pré-frontal dorsolateral e FC, a partir do braço anterior da cápsula interna. Participa em funções executivas e de planejamento de comportamentos complexos, assim como medeia tristeza e dor psíquica. Alterações estão implicadas em sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia (COENEN et al., 2012; MAMAH et al., 2010; ZAGO et al., 2008).

1.2.3 Fibras Comissurais

O corpo caloso (CC) representa o trato de maior volume na SB, conectando áreas homólogas entre os hemisférios, exceto dos polos temporais (estes se conectam através da comissura anterior). As fibras têm orientação transversal, e as do joelho e esplênio apresentam-se no plano axial, anteriormente e posteriormente, respectivamente, correndo em forma de U. O fórceps menor (FMe) conecta estruturas das superfícies lateral e medial dos lobos frontais e do córtex anterior do cíngulo, cruza a linha média pelo joelho do CC. Enquanto o fórceps maior (FMa), estruturas do lobo occipital, cruza a linha média pelo esplênio do CC (ZAGO et al., 2008). Os fórcepses transferem informações inter-hemisféricas, tanto excitatórias como inibitórias, sendo de fundamental importância na assimetria inter-hemisférica, por exemplo na lateralização da linguagem (BLOOM; HYND, 2005). Além disso, o FMa esteve relacionado com função executiva, bem como sua lesão relacionou-se a variante posterior da mão alienígena em diversos estudos (BIAN et al., 2018; STOICA et al., 2019). O FMe tem importância em função executiva da linguagem, está relacionado com variante frontal da mão alienígena (competição entre as mãos), além de, em pacientes com esclerose múltipla, ter sido correlacionado com fadiga, mas não com depressão (CHAN; LIU, 1999; GOBBI et al., 2014; MAMIYA; RICHARDS; KUHL, 2018). Em outro estudo, o uso da redução de FA no fórceps menor somado ao nível de microangiopatia da SB pela escala de Fazekas foi mais eficaz em diferenciar demência de Alzheimer da demência vascular do que o uso da escala de Fazekas isoladamente (ZAREI et al., 2009). Duas doenças que cursam com distúrbios do movimento apresentam alterações nestas estruturas. A paraplegia espástica tipo 11 (SPG 11) apresenta o sinal das “orelhas de Lince”, que representa anormalidade de intensidade de sinal no fórceps menor, observada na RM quando a imagem é ponderada em T2 /FLAIR (RIVEROL, et al., 2009). A adrenoleucodistrofia ligada ao X apresenta

anormalidade de intensidade de sinal no fórceps maior de forma que alterações nos parâmetros de tensor de difusão podem ser utilizados como auxiliares ao escore de Loes no acompanhamento da progressão da doença (ONO, et al., 2014). Na FIGURA 1 estão demonstrados os feixes que foram avaliados neste estudo.

FIGURA 1 – FEIXES DE SUBSTÂNCIA BRANCA DO ENCÉFALO AVALIADOS NESTE ESTUDO



FONTE: os autores (2020).

LEGENDAS: A. 1 – fórceps menor (FMe); 2 – fórceps maior (FMa); 3 – radiação talâmica anterior (RTA).

B. 4 – parte parietal do fascículo longitudinal superior (FLSp); 5 – parte temporal do fascículo longitudinal superior (FLSt); 6 – fascículo longitudinal inferior (FLI).

C. 7 – feixe do cíngulo (FC); 8 – fascículo uncinado (UNC); 9 – feixe angular do cíngulo (FAC).

D. 10 – trato corticoespinhal (TCE).

1.3 O USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA INVESTIGAÇÃO DAS AECs

1.3.1 A Ressonância magnética (RM) de crânio

Estudos por neuroimagem são muito úteis na caracterização de pacientes com AEC, assim como para outras doenças neurodegenerativas, e diferentes formas de aquisição de neuroimagem estão disponíveis para estudo das AECs atualmente (TABELA 7). A imagem por ressonância magnética (iRM) propicia a visualização de estruturas intracranianas *in vivo*, com boa correlação anatômica e volumétrica. É o exame de imagem mais solicitado nos casos de pacientes com doenças do cerebelo, com objetivo de avaliar grau de atrofia cerebelar, predomínio da atrofia (verme, hemisférios, ou ambos) associação com atrofia de outras estruturas (espinhal, olivas bulbares, ponte, cortical, mesencéfalo, etc), com acometimento de núcleos da base, entre outros achados.

Atualmente, a RM é amplamente disponível, apesar de mais custosa e menos disponível do que a tomografia computadorizada. As imagens geradas por esse método são avaliadas através de padrões de estudo específicos, que são denominadas de sequências. Cada sequência tem uma finalidade distinta, por trazer informações próprias das estruturas intracranianas. Por exemplo, a sequência ponderada em T1 é útil para avaliar a anatomia, e, portanto, o grau de atrofia – caracteriza-se por atenuação de sinal do líquido cefalo-raquidiano (LCR), e SB com intensidade maior que a SC. A sequência ponderada em T2 e a sequência FLAIR (do inglês, *fluid attenuation inversion recovery*) são mais utilizadas para avaliar presença de lesões, por exemplo, as alterações de SB. Na sequência T2 ocorre hiperintensidade de sinal de LCR, com intensidade da SC maior que a da SB; enquanto que no FLAIR, ocorre supressão de sinal do LCR (assim como no T1) e a SC com intensidade maior que a da SB (assim como no T2). Já as imagens baseadas em difusão (IBD, ou DWI, do inglês, *Diffusion Weighted Image*), utilizam-se do movimento Browniano da molécula de água para gerar uma imagem com contrastes de sinais. Estruturas com alta densidade celular têm baixo sinal na difusão, enquanto estruturas com alta densidade de moléculas de água têm alto sinal na difusão. Da DWI é derivada a imagem por tensor de difusão (ITD, ou DTI – do inglês, *Diffusion Tension Image*), que se baseia na capacidade de RM quantificar o grau de anisotropia da difusão. A partir da ITD, pode-se realizar a reconstrução de tratos do sistema nervoso central, uma vez que neles as moléculas de água tendem a se movimentar na direção com difusão facilitada, que corresponde à direção do trato (BALIYAN et al., 2016).

TABELA 7 – PRINCIPAIS MODALIDADES DE NEUROIMAGEM DISPONÍVEIS PARA AVALIAÇÃO DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

Modalidade	Informações obtidas	Utilidade clínica	Disponibilidade atual
TC	Identificação de anormalidades grosseiras do volume das estruturas intracranianas.	Útil para caracterizar os principais tipos de atrofia, mas sem especificidade.	Amplamente disponível.
RM	Identificação de anormalidades intracranianas, com mais acurácia, Boa diferenciação SC x SC x espaço liquórico.	Útil para caracterizar os principais tipos de atrofia e alterações de intensidade de sinal, especificamente; Em alterações mais sutis apresenta maior sensibilidade. Métodos por volumetria tridimensional (3D) e morfometria baseada em voxel possibilitam a segmentação automatizada de estruturas intracranianas e, assim, comparações entre grupos, em estudos longitudinais ou transversais.	Amplamente disponível. Limitado a centros especializados em pesquisa.
Espectroscopia	Identificação e interpretação da concentração de metabólitos em regiões intracranianas específicas.	Estuda os metabólitos observáveis e a alteração das concentrações destes. Estudo focado em áreas específicas.	Amplamente disponível.
RMf	Avaliação da perfusão durante realização de tarefas, através de imagem com contraste.	Correlações positivas (maior ativação durante a tarefa) ou negativas (reduzida ativação durante a tarefa) podem ser avaliados através de mapas coloridos superpostos a imagens morfológicas.	Limitado a centros especializados em pesquisa.
PET-FDG	Avaliação do metabolismo em áreas encefálicas específicas através de glicose marcada.	Avalia lesão neuronal e neurodegeneração. Importante para avaliação pré-sintomática.	Limitado a centros especializados em pesquisa.

FONTE: adaptado de MEIRA et al. (2019).

LEGENDA: TC – Tomografia computadorizada; RM – Ressonância magnética; RMf – Ressonância magnética funcional; SB – Substância branca; SC – Substância cinzenta; PET-FDG – Tomografia por emissão de pósitrons com 18 Fluorodeoxiglicose.

Cada apresentação das sequências disponíveis pode ter seu melhor uso no atendimento de pacientes conforme as suas necessidades, ou na realização de pesquisas, de acordo com seus objetivos. Estudos de imagem que lidam numericamente com os dados das imagens são mais úteis para uso científico e, portanto, para melhor

reconhecimento da evolução e fisiopatologia das doenças, no entanto, menos úteis para a avaliação no dia a dia desses pacientes (DAYAN et al., 2016; HARA et al., 2016; SYMMS, 2004).

1.3.2 ITD e Tratografia por RM

A técnica de imagens ponderadas na difusão é utilizada nos estudos de RM desde os anos 1990. Inicialmente, foi impulsionada pela possibilidade de avaliação precoce do acidente vascular cerebral (AVC). Com o tempo, e com a melhoria da técnica, novos usos surgiram: diagnóstico diferencial entre edema citotóxico versus vasogênico, infecção piogênica intracraniana, massas, etc. O surgimento da ITD tornou possível o melhor estudo da SB de forma não invasiva. Ocorreu uma nova evolução do entendimento de doenças neurológicas e psiquiátricas, bem como um novo rumo aos preparo pré-operatório de ressecções de massas (MUKHERJEE et al., 2008).

O movimento browniano se refere ao movimento molecular microscópico aleatório constante em uma dada temperatura, devido ao calor, para determinados viscosidade e tamanho de partícula. As moléculas, portanto, apresentam uma constante de difusão, que quanto maior mais livremente são capazes de se mover, próximo a capacidade da água. *In vivo*, pode-se aferir esta constante nos tecidos, através de IBD (MUKHERJEE et al., 2008).

A imagem baseada em difusão é uma representação da difusividade dos tecidos. O coeficiente de difusão aparente (CDA, ou ADC, do inglês *apparent diffusion coefficient*) é a constante de difusão medida *in vivo*. Altos valores de CDA representam maiores taxas de difusão da IBD, e vice-versa. A partir das imagens em IBD podem se obter os mapas de CDA (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994).

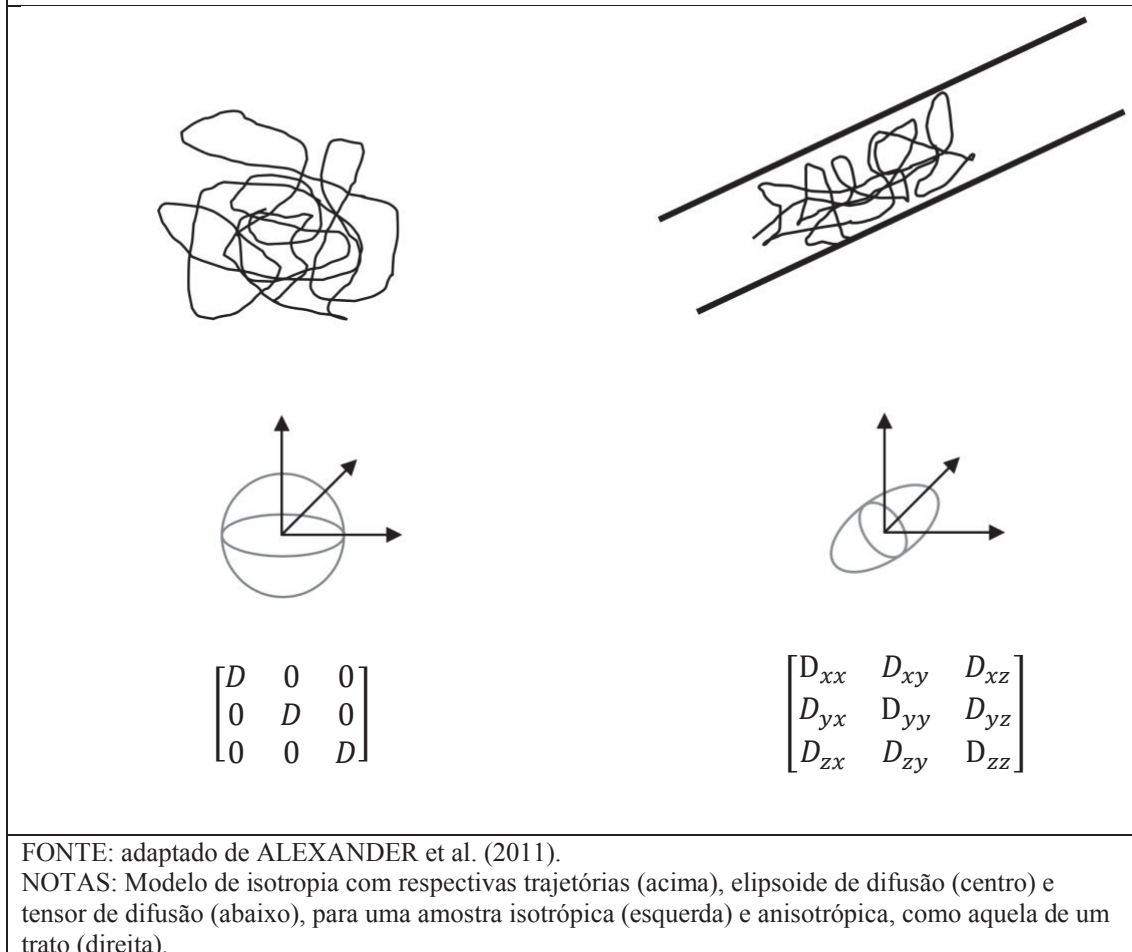
Além do mapa CDA, outra sequência pode ser obtida a partir de IBD, que se chama mapa do coeficiente de atenuação (CA; no inglês, AC, *attenuation coefficient*), também chamado de IBD exponencial ou imagem exponencial ou mapa de fator de atenuação. No IBD exponencial, assim como o IBD, áreas de baixa difusão apresentam-se como imagem hiperintensa, e as de alta difusão, como hipointensa. Ambas, mapa de CDA e CA, eliminam o efeito ponderador de T2, diferentemente do IBD (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994; MUKHERJEE et al., 2008).

A ITD é dita isotrópica quando o movimento molecular é igual em todas as direções. Isto ocorre no LCR e, com certa controvérsia, na SC. A difusão é dita

anisotrópica quando o movimento molecular não é igual em todas as direções. Por exemplo, na SB em que estão presentes a maior parte dos tratos: a água tem tendência de maior difusibilidade paralelamente à direção do trato. Portanto, para casos de anisotropia, é necessário se medir a difusão em 3 direções perpendiculares (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994).

A ITD é obtida através de pelo menos 6 imagens por ITD adquiridas através de direções não-colineares, acrescida de uma imagem com baixo sinal b. A ITD é uma matriz 3x3 vetorial que representa matematicamente o padrão tridimensional da anisotropia da SB. Portanto, a ITD é vista geometricamente como a variação angular do CDA na forma de um elipsoide 3D (FIGURA 2) (BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994; MUKHERJEE et al., 2008).

FIGURA 2 – MODELO DE TENSOR DE DIFUSÃO



Em um voxel particular, os 3 principais eixos do tensor de difusão, chamados de autovalores (*eigenvalues*), podem ser calculados através da diagonalização da matriz da ITD. Obtém-se assim, uma segunda matriz, com os autovalores na diagonal e 0 nos demais elementos (BASSER; PIERPAOLI, 1998):

$$\begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix}$$

Os três autovalores (ou *eigenvalues*, λ_1 , λ_2 e λ_3) estão associados a três autovetores (ou *eigenvectors*, ε_1 , ε_2 e ε_3), que são os principais eixos da elipsoide. Dispostos em ordem de magnitude, o maior autovalor é o λ_1 , por isso, sendo chamado de autovalor primário. Este é o vetor que irá determinar a direção do trato avaliado e, devido a esse fato, é também chamado de difusividade longitudinal ou difusividade axial (DA, ou AD, do inglês, *axial diffusivity*) (MUKHERJEE et al., 2008).

A partir destes 3 autovalores, podemos calcular as principais medidas de difusividade:

1. Difusividade axial (DA): representa o autovalor primário, ou seja, o maior autovalor – λ_1 . Tanto estruturas com organização direcional, como a SB, quanto cavidades líquidas, como os ventrículos apresentam altos valores de sinal no DA. Na lesão axonal, o DA tende a se reduzir. A difusividade axial é representada conforme a fórmula abaixo:

$$DA = \lambda_1$$

2. Os outros dois autovalores (os menores) dão a magnitude da difusividade nos planos transversais ao autovalor primário (transversal ao eixo das fibras do trato), e a média deles representa difusividade radial (DR). A DR apresenta baixo sinal para estruturas organizadas como a SB, intermediário na SC e alto valor de sinal no LCR. A DR apresenta-se aumentada com a desmielinização, e reduzida com a redução da densidade axonal. Sua fórmula está expressa abaixo:

$$DR = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

3. Difusividade média (DM): média aritmética dos 3 autovalores. Este valor representa a mobilidade total da molécula de água, sendo alterado, portanto, pela presença de obstáculos à difusão. Apresenta hipersinal no LCR, e sinal reduzido de forma indiferenciada entre SC e SB. É sensível ao aumento de celularidade, edema e necrose. É calculado a partir da expressão a seguir:

$$DM = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

4. Fração de anisotropia (FA, do inglês, *fractional anisotropy*): representa o grau de anisotropia do voxel estudado. Quanto mais próximo de 0, mais isotrópico, e quanto mais próximo de 1, mais anisotrópico. Como compara λ_1 com os λ_2 e λ_3 , esta medida torna as estruturas da SB em hipersinal e as da SC e LCR em hipossinal. De forma sucinta a FA é a medida de integridade microestrutural. Sua redução é altamente sensível a dano estrutural, no entanto, falha em especificidade de qual tipo de dano se trata, o que se sugere, portanto, que a FA seja sempre avaliada em conjunto com outras informações (DM, DR ou DA). A FA é calculada através dos desvios-padrões dos três autovalores, pela expressão:

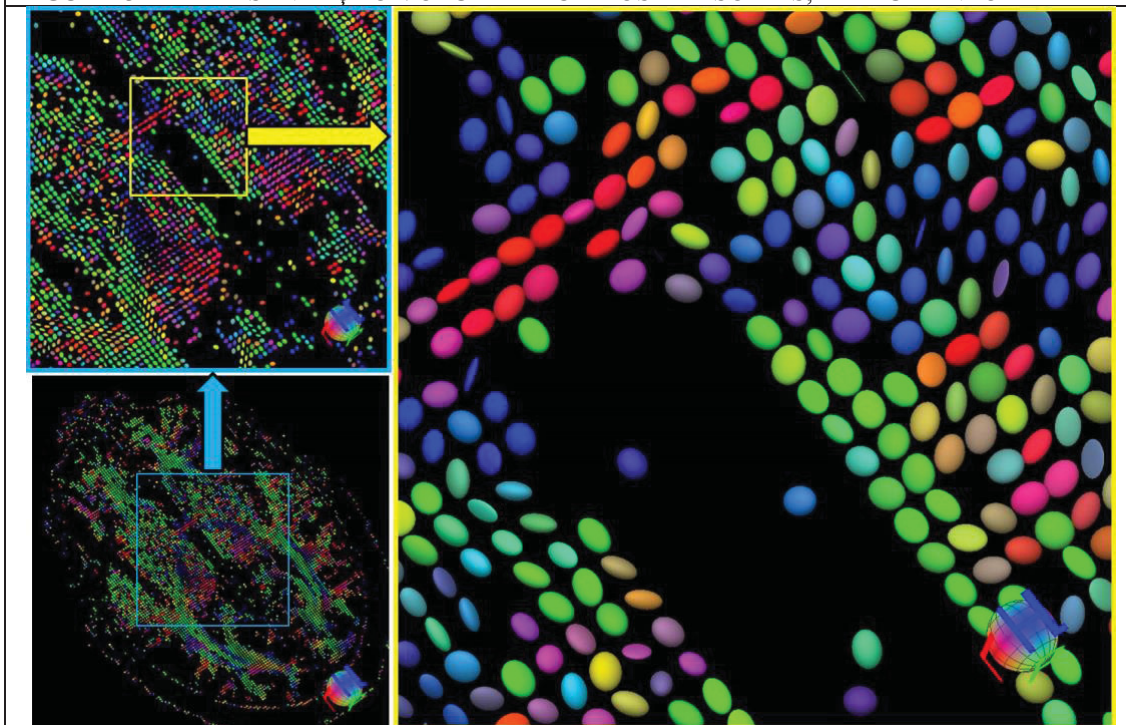
$$\sqrt{\frac{3}{2} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - DM)^2 + (\lambda_2 - DM)^2 + (\lambda_3 - DM)^2}}{\sqrt{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}}$$

A DM representa uma média direcional entre os três autovalores, enquanto a FA é o desvio-padrão normalizado dos autovalores, e referem-se, portanto, à medida de integridade microestrutural. Desse modo, tanto a redução de FA quanto o aumento de DM são altamente sensíveis para dano microestrutural e menos específicos ao tipo de lesão, axonal ou desmielinizante (ALEXANDER et al., 2011). Os demais coeficientes (DA e DR) são mais sensíveis ao mecanismo patológico em si. A DA representa o autovalor paralelo ao eixo dos axônios, refere-se, portanto, à integridade dos axônios daquela fibra, e a sua redução sugere degeneração axonal, corroborada por estudos com lesão deste tipo, que demonstraram redução desta medida (BUDDE et al., 2009; SUN et al., 2006). O DR representa os autovalores perpendiculares ao axial, portanto, refere-se à integridade da barreira mielínica, conseqüentemente o aumento deste coeficiente sugere

alteração da mielina (desmielinização ou remielinização), o que pôde ser observado inclusive em estudos com modelos animais (SONG et al., 2002, 2005).

5. Principais direções de difusão (principais eixos do elipsoide): quanto maior a anisotropia, mais intenso será o sinal (FIGURA 3). A orientação do autovetor principal do tensor de difusão segue a mesma orientação das fibras axonais. Tratos orientados na direção direita-esquerda são representados em vermelho, fibras com orientação anterior-posterior são codificadas na cor verde e aquelas com direção superior-inferior são apresentadas em azul (ALEXANDER et al., 2011; BASSER; MATTIELLO; LEBIHAN, 1994; MUKHERJEE et al., 2008) (FIGURA 4).

FIGURA 3 – REPRESENTAÇÃO VOLUMÉTRICA DOS ELIPSOIDES, EM AUMENTO

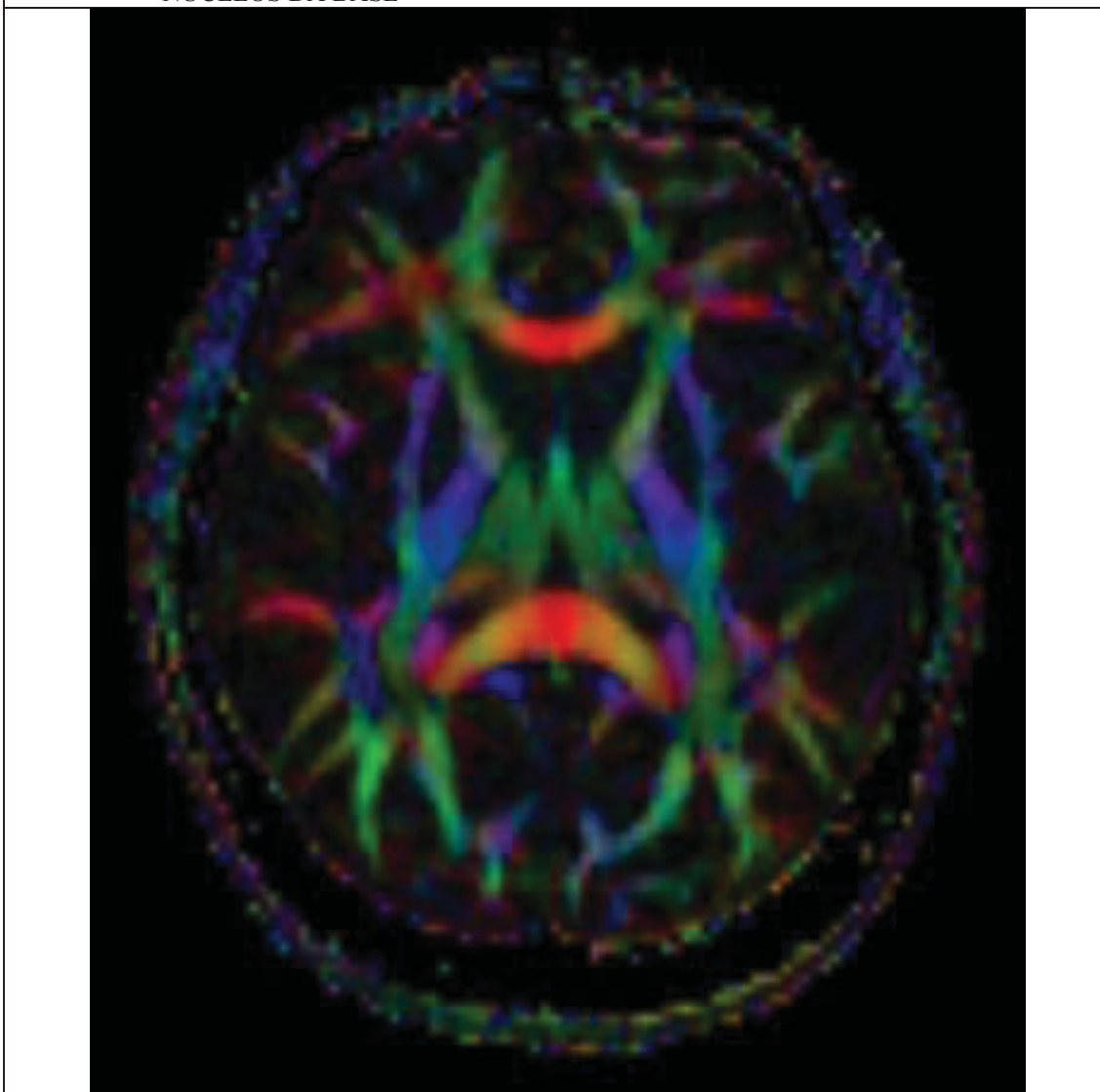


FONTE: os autores (2020).

NOTA: A ampliação mostra a comissura anterior em vermelho (fibra comissural). Formatos elípticos mais alongados indicam maior direção preferencial de movimento da difusão da água (maior anisotropia).

A participação de um determinado voxel pode ser assumida a partir do seu autovetor primário do tensor de difusão. A reconstrução 3D de tratos pode ser feita a partir do autovalor principal de cada voxel (ALEXANDER et al., 2011; MORI; VAN ZIJL, 2002).

FIGURA 4 – CORTE AXIAL DE IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO AO NÍVEL DOS NÚCLEOS DA BASE



FONTE: os autores (2020).

NOTA: tons em vermelho representam direção transversal (direito-esquerda; ex.: joelho e esplênio do corpo caloso), tons em azul, perpendicular (crânio-caudal; ex.: perna posterior da cápsula interna) e tons em verde, longitudinal (ântero-posterior; ex.: região mais frontal do fórceps menor).

1.3.3 AECs e Neuroimagem por RM

A maioria dos estudos de neuroimagem e AEC publicados são com RM nas principais sequências morfológicas comumente padronizadas (DEISTUNG et al., 2016; DÖHLINGER et al., 2008; MEIRA et al., 2019). Os exames neurorradiológicos de pacientes com AEC trazem como principais alterações a atrofia cerebelar cortical (conhecida como degeneração cerebelar “pura”), atrofia espinhal ou atrofia olivopontocerebelar. Esses achados não são específicos de nenhum subtipo de AEC, mas, em conjunto com outras informações (principalmente, etnia e quadro clínico – outros

sintomas neurológicos), ajudam a reduzir as hipóteses diagnósticas (DEISTUNG et al., 2016; MEIRA et al., 2019). O grau de atrofia não necessariamente se correlaciona com a presença ou gravidade de sintomas, podendo haver, no mesmo genótipo, casos de indivíduos apresentando atrofia em estágios pré-sintomáticos do curso da doença, enquanto outros se apresentam com neuroimagem normal ou pouco alterada, apesar de sintomas exuberantes (DEISTUNG et al., 2016). A avaliação por neuroimagem funcional ou quantitativa contribui de forma importante para a abordagem diagnóstica, embora seja ainda de uso limitado, mais utilizada em pesquisas. Os núcleos cerebelares, por exemplo, que normalmente não são vistos por técnicas comuns, podem ser visualizados em imagens de suscetibilidade magnética devido à propriedade paramagnética do ferro, que está presente nessas estruturas de forma considerável. Desta forma, são promissoras as imagens ponderadas em T2 ou imagens por suscetibilidade magnética (ISM, ou SWI, do inglês, *susceptibility-weighted imaging*) e o mapeamento de suscetibilidade quantitativa (MSQ, ou QSM, do inglês, *quantitative susceptibility mapping*), um método de pós-processamento, ainda mais preciso, como quantificadores da densidade de ferro nos núcleos cerebelares, em doenças de neurodegenerativas com ataxia cerebelar (DEISTUNG et al., 2016).

Raramente, algumas AECs apresentam aspectos neurorradiológicos que trazem pistas acerca do diagnóstico genético: calcificações do núcleo denteado (AEC 20), anormalidades de sinal nos núcleos da base (AECs 2 e 17), atrofia nos núcleos da base (AECs 3 e 17), atrofia severa da ponte (AECs 2 e 7). Como são raros e novamente pouco específicos, não se deve esperar fazer diagnósticos a partir desses achados (DÖHLINGER et al., 2008; MEIRA et al., 2019) (TABELA 8).

Na AEC 3, a progressiva atrofia cerebelar acompanha a evolução natural da doença, e torna-se generalizada em estágios avançados. Ao início das primeiras manifestações clínicas, geralmente, tem-se atrofia localizada do verme e hemisférios cerebelares, além de atrofia em ponte (sendo que nestes três primeiros locais é mais evidente), tronco encefálico e pedúnculos cerebelares médios. Com a atrofia das estruturas próximas ao quarto ventrículo, este aparenta estar ampliado, como uma dilatação *ex-vacuum*, achado comum na AEC 3. Outras áreas também afetadas são estruturas dos núcleos da base (núcleo caudado e putâmen) e os pedúnculos cerebelares superiores. O “sinal da cruz” (no inglês, *hot cross bun sign*) nas imagens axiais pontinas, tipicamente, mas não patognomônico, de atrofia de múltiplos sistemas (AMS), é outra possibilidade. Com a evolução da doença, através de técnicas de neuroimagem mais

robustas, observam-se também acometimento dos lobos frontais e temporais e do globo pálido. Por fim, é demonstrado acometimento em medula espinhal, no entanto, sem correlação com a duração da doença, CAGn ou gravidade clínica, medida pela Escala Cooperativa Internacional para Avaliação das Ataxias (ICARS, do inglês, *International Cooperative Ataxia Rating Scale*) (BÜRK; SKALEJ; DICHGANS, 2001; DÖHLINGER et al., 2008; KLOCKGETHER et al., 1998; LUKAS et al., 2006, 2008; PEDROSO et al., 2012; STEFANESCU et al., 2015).

TABELA 8 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS NEURORRADIOLÓGICAS (NR) DAS NEUROIMAGENS (TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA OU RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA) NAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (AECS)

Característica neuroradiológica	AECs
Atrofia cerebelar pura	4, 5 _G , 6 _G , 10, 11, 13 _G , 14 _G , 15/16 _V , 18 _L , 19/22 _L , 21 _L , 25–28, 29 _{G,V} , 30–32, 35, 37 _V , 38, 41 _{L,V} , 42 _V , 43 _{M,V} , 44, 47 _{L,V}
Atrofia cerebelar com outros achados:	
Atrofia pontina	3, 7, 8 _G , 13 _M , 34, 40
Atrofia olivopontocerebelar	1, 2 _G , 36
Atrofia de medula espinhal	3, 7
Atrofia cortical	2, 3, 12
Atrofia pontocerebelar, cortical e subcortical	17 (lobos frontotemporais, núcleos da base), 23 _G (lobos frontotemporais)
Atrofia de tronco encefálico, pedúnculo cerebelar superior e anormalidade de sinal no tronco encefálico, cerebelo e tálamo	ADRPL
Calcificações dos núcleos denteados	20 _M
Sinal “Hot cross bun”	1, 2, 3, 6, 7, 8, 34
Lesões desmielinizantes em RM	9
Atrofia cerebelar seletiva	
Verme cerebelar e depósitos de hemossiderina no mesencéfalo	45
Área posterior do verme e paraverme cerebelares	48
Sem atrofia cerebelar	
Geralmente normal, ou, quando presente, leve atrofia cerebelar	46

FONTE: Adaptado de MEIRA et al., 2019.

LEGENDA: G – atrofia cerebelar grave; L – atrofia cerebelar leve; M – atrofia cerebelar moderada; V – envolvimento principal do verme; ADRPL – Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana.

Horimoto et al. (2008) sugerem que o estudo evolutivo do tronco demonstra progressiva atrofia em regiões da base da ponte e do cerebelo, correlacionada com a idade, enquanto que o tegmento pontino e o mesencéfalo apresentaram atrofia não correlacionada com a idade, sugerindo que talvez se trate de tamanho reduzido desde períodos iniciais da doença, e não uma atrofia progressiva (HORIMOTO et al., 2008).

Estudos avaliando portadores assintomáticos demonstraram alterações nos exames de neuroimagem, e apontam para a seguinte evolução de alterações: medula espinhal cervical, substância negra e mesencéfalo, seguindo-se para cerebelo e pedúnculos cerebrais; com progressão de infra para supratentorial (REZENDE et al., 2018). Um estudo demonstrou que, no grupo de portadores assintomáticos, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único cerebral (do inglês, SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*) com ^{99m}Tc -TRODAT-1 foi capaz de observar alterações da ligação dopaminérgica estriatal de pacientes e portadores assintomáticos da AEC 3, principalmente no putâmen (YEN et al., 2002). Outro estudo envolvendo 20 pacientes com AEC 3, sendo que apenas 2 apresentavam parkinsonismo, mostrou resultados semelhantes, e esses achados não se correlacionaram com alterações cognitivas ou olfatórias (BRAGA-NETO et al., 2012b).

Em um estudo realizado por Jacobi et al. (2012) observou-se que a ataxia de marcha e apendicular e a instabilidade postural, medidas pela escala SARA (ANEXO 1), correlacionaram-se inversamente com os volumes do hemisfério cerebral e cerebelar (JACOBI et al., 2012). Correlação entre dados clínicos (como CAGn e gravidade pelo SARA) e grau de atrofia cortical e de núcleos cerebelares não é uniforme na literatura. Porém, os volumes dos núcleos denteados também estão reduzidos em comparação a controles, quando avaliados pelo ISM (CAMARGOS; MARQUES-JR; SANTOS, 2011; HUANG et al., 2017; STEFANESCU et al., 2015). Estes núcleos cerebelares apresentam ainda maior ativação, principalmente na sua porção ventral, quando comparados pacientes x controles, com RM funcional (RMf), o que provavelmente esteja relacionado como mecanismo compensatório do espinocerebelo (STEFANESCU et al., 2015).

Um estudo avaliando SPECT em 12 pacientes com AEC 3, através de análise semiquantitativa, encontrou anormalidades perfusionais nas regiões superiores e inferiores de lobo frontal, lateral do lobo temporal, lobo parietal, núcleos da base (à esquerda) e cerebelos. Além disso, a perfusão no lobo parietal relacionou-se com a presença de distúrbios do movimento (ETCHEBEHERE et al., 2001). Já em outro estudo, alterações cognitivas foram relacionadas não apenas com alterações no tronco e no

cerebelo, mas também com evidência de disfunção neuronal e axonal em regiões temporal, parietal, frontal e da ínsula (LOPES et al., 2013). Utilizando-se espectroscopia, encontraram-se anormalidades na SB que sugerem extensa disfunção axonal e neuronal nos pacientes com AEC 3 (D'ABREU et al., 2009).

Menos estudos são encontrados com AEC 10, e os principais achados são atrofia de verme e hemisférios cerebelares, sem atrofia de estruturas do tronco encefálico, tão importantes quanto em AEC 3. Não há estudos que abordem a variação fenotípica encontrada entre pacientes mexicanos (onde originalmente foi descrita a AEC 10) e do sul do Brasil (em que menores taxas de epilepsia e disfunção cognitiva são encontradas) (DÖHLINGER et al., 2008; RASMUSSEN et al., 2001; TEIVE et al., 2007).

Em um estudo usando tomografia de coerência óptica em pacientes AEC 3 e AEC 10, observou-se maior preservação da camada de fibras nervosas da retina para AEC 10 ($p > 0,05$). Nos pacientes com AEC 3, encontrou-se correlação negativa entre o SARA e a espessura daquela camada na sua porção nasal. Este estudo concordou com outros prévios de menor acometimento de retina temporal na AEC 3, e menor gravidade na AEC 10, pelo menos no sul do Brasil (TENSINI et al., 2017).

1.3.4 AECs e parâmetros de ITD

Estudos sobre a SB e os tratos cerebrais são ainda menos comuns que os morfológicos. Estudos prévios sobre ITD geralmente focam nos tratos que passam na região de tronco encefálico e cerebelo, ou, quando avaliando as estruturas supratentoriais, referem-se aos valores de coeficientes de difusão em estruturas específicas, como tálamo ou córtex frontal, sem especificar tratos em si. O estudo da SB, a partir de medidas de ITD, tem ganhado grande expansão dentre os estudos de doenças do cérebro e da medula espinhal (ALEXANDER et al., 2011).

Os estudos prévios que avaliaram os coeficientes de ITD com estruturas encefálicas demonstraram, em geral, maior perda da barreira de difusão celular, sugerindo alteração da mielina como mecanismo, preponderantemente na AEC 3. Essas características foram encontradas no cerebelo, nos pedúnculos cerebrais, nos pedúnculos cerebelares inferior e médio, no tronco encefálico (principalmente, a ponte), no TCE, na perna posterior da cápsula interna, na cápsula externa, na coroa radiada anterior, no tálamo e nos lobos frontal e parietal (ADANYEGUH, et al., 2018; GUIMARÃES et al., 2013; JAO et al., 2019; KANG et al., 2014, LOPES et al., 2013; TERAJIMA et al., 2009).

Esses achados corroboraram os reputados conhecimentos clínicos de que a AEC 3 é uma doença com acometimento muito maior do que simplesmente cerebelar e em suas vias, atingindo também estruturas preponderantemente ligadas ao movimento. Confirmando esses resultados, a gravidade da AEC 3 se correlacionou com alterações em algumas destas estruturas por ITD: trato pontocerebelar ventral, tronco encefálico, tálamo, lobo frontal e hemisfério cerebelar esquerdo (ADANYEGUH, et al., 2018; KANG et al., 2014; PENG et al., 2019; TERAJIMA et al., 2009). As alterações de SB também se correlacionaram com a duração da doença e a gravidade em outro estudo, o que sugere que o processo de disfunção da SB seja secundário na evolução da doença (GUIMARÃES et al., 2013). Até o momento, os estudos prévios não demonstraram que a expansão CAGn esteja correlacionada com as alterações dos tensores de difusão.

Realizado pesquisa nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS, que abarca as bases de pesquisa Scielo, LILACS e Cochrane) e do PubMed, não foi encontrado nenhum estudo até a presente data abordando IBD, ITD ou tratografia em AEC 10.

1.4 IMPORTÂNCIA E JUSTIFICATIVA DESTE ESTUDO

As AECs constituem doenças raras e o diagnóstico genético não é amplamente disponível, principalmente para o sistema público de saúde. Por isso, há necessidade de melhor caracterização clínica, epidemiológica e radiológica a fim de facilitar o diagnóstico das AECs. O diagnóstico clínico-imagiológico, por sua vez, permite agrupar em subtipos específicos de doenças, como medida que também visa auxiliar ao diagnóstico preciso. Dessa forma, estudos comparando pacientes com grupo controle procuram revelar alterações significativamente específicas e características de cada uma das AECs, na tentativa de auxiliar no diagnóstico clínico e radiológico, além de promover um maior conhecimento da fisiopatologia da doença.

O Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) desempenha importante papel no diagnóstico, acompanhamento e reabilitação de pacientes com AECs. A presença de ambulatório específico para esse grupo de doenças possibilita o desenvolvimento de pesquisas de importância e reconhecimento mundial nesta área, com diversas publicações advindas deste setor. Esta pesquisa ocorreu também, graças ao apoio de outros centros pesquisadores na cidade de Curitiba: Genetika (realizando os testes genéticos dos pacientes com AEC 3) e DAPI (Diagnóstico Avançado

por Imagem, que realizou os exames de ressonância magnética) e em colaboração com Dr. Tetzuo Ashizawa (realizando a pesquisa genética dos pacientes com AEC 10).

Este é o primeiro estudo tanto para AEC 3 quanto para AEC 10 em que os tratamentos em si são avaliados. Acreditamos que diferentes formas de ataxias hereditárias, devido a seus processos fisiopatogênicos diferentes, acometem de forma diversa as várias estruturas conectadas intrínseca e extrinsecamente ao cerebelo, constituindo um padrão imaginológico e fenotípico com elevada correlação com o genótipo.

Como se trata de doenças que extrapolam os sintomas relativos ao cerebelo e às estruturas de tronco encefálico, optou-se por essa abordagem nova. Este estudo foi realizado, portanto, com o intuito de ajudar a facilitar a diferenciação de duas formas comuns de AECs no sul do Brasil, AEC tipo 3 e tipo 10, por meio de estudos de parâmetros de tensor de difusão por RM. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do HC-UFPR pelo número CAAE: 47417015.9.0000.0096 (Anexo 2) e contou com o apoio do DAPI para realização das neuroimagens (Anexo 3).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os parâmetros de tensor de difusão através de ressonância magnética do sistema nervoso central entre pacientes com AEC tipo 3 e tipo 10, comparados com controles.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Correlacionar os parâmetros de tensor de difusão do sistema nervoso central, por ressonância magnética, com a gravidade da doença em pacientes com AEC tipo 3 e tipo 10 (SARA – Anexo 1).

b) Correlacionar os parâmetros de tensor de difusão do sistema nervoso central, por ressonância magnética, com o tempo de evolução da doença em pacientes com AEC tipo 3 e tipo 10.

c) Correlacionar os parâmetros de tensor de difusão do sistema nervoso central, por ressonância magnética, com a expansão de trinucleotídeos (CAG_n) ou pentanucleotídeos (ATTCT_n) em pacientes com AEC tipo 3 e tipo 10, respectivamente.

d) Correlacionar os parâmetros de tensor de difusão do sistema nervoso central, por ressonância magnética, com os respectivos quadros clínicos em pacientes com AEC tipo 3 e tipo 10.

3 ARTIGO DA TESE

O anexo 4 refere-se ao artigo *Neuroradiological findings in the spinocerebellar ataxias* (MEIRA et al., 2019) publicado na revista *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. O anexo 5 refere-se ao artigo principal desta tese, submetido à revista *Parkinsonism and Related Disorders* e que será apresentado abaixo.

Análise de parâmetros do tensor de difusão em pacientes com ataxias espinocerebelares tipo 3 e tipo 10

Cabeçalho de página – Parâmetros de DTI em AEC 3 e AEC 10

Alex Tiburtino Meira* MD, MSc^a, Walter Oleschko Arruda MD, PhD^a, Sergio Eiji Ono MD, MSc^b, Gustavo Leite Franklin MD^a, Arnolfo de Carvalho Neto MD, PhD^{b,c}, Salmo Raskin MD, PhD^d, Tetsuo Ashizawa MD^e, Carlos Henrique F. Camargo MD, PhD^e, Hélio A. G. Teive MD, PhD^{a,c}

^a Movement Disorders Unit, Neurology Service, Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

^b DAPI, Advanced Diagnostic Imaging Center, Curitiba, Paraná, Brazil.

^c Neurological Disorders Unit, Graduate Program in Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

^d Genetika Counseling Center and Laboratory, Curitiba, Paraná, Brazil.

^e Program of Neuroscience, Houston Methodist Research Institute, Houston, Texas, USA.

*** Autor correspondente:** Alex Tiburtino Meira; Campus I, Jardim Universitário, S/N, Castelo Branco, João Pessoa, Paraíba, CEP: 58051-900, Brasil;

E-mail: alex.m.meira@gmail.com

Conflitos de interesse: there are no conflicts of interest to declare.

Resumo

Introdução – Há poucos estudos envolvendo as ataxias espinocerebelares (AECs) e o estudo do tensor de difusão (DTI) adquiridos na ressonância magnética (RM). **Objetivo** – Analisar as alterações observadas nos parâmetros do DTI e correlacioná-las aos achados clínicos de pacientes com AEC 3 e AEC 10. **Métodos** – Pacientes com AEC 3 (n = 19) e AEC 10 (n = 18), comparados com igual número de controles, foram avaliados clinicamente e por meio de escala de gravidade de ataxia (SARA). Foram submetidos ao mesmo protocolo de RM. Foi utilizado o software TRACULA (*TRActs Constrained by UnderLying Anatomy*), no qual as medidas de DTI (FA, DA, DR e DM) foram analisadas. **Resultados** – Foram encontrados mais tratos afetados em AEC 3 do que em AEC 10. Houve mais redução de DA nos tratos alterados de AEC 3 e mais aumento de DR em tratos alterados em AEC 10. Pacientes com AEC 3 apresentaram redução de FA no trato corticoespinhal (TCE) e fascículo longitudinal inferior (FLI), o que não ocorreu em AEC 10. O escore da SARA apresentou correlação com tratos em AEC 3 e não em AEC 10. **Conclusão** – Houve alterações de DTI tanto para AEC 3 quanto para AEC 10, sendo que foram mais difusas em AEC 3. As alterações tipicamente da bainha de mielina em AEC 10 e as alterações axonais secundárias em AEC 3 podem corresponder à evolução clínica mais rápida e agressiva da AEC 3.

Palavras-chave: Ataxias espinocerebelares, Doença de Machado-Joseph, Ataxinas, Neuroimagem, Ressonância magnética, Imagem por tensor de difusão, FreeSurfer.

Abstract

Introduction – There is a dearth of studies of spinocerebellar ataxias (SCAs) and diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI). **Objective** – To analyze changes observed in DTI parameters and correlate these to clinical findings in SCA3 and SCA10 patients. **Methods** – SCA3 (n=19) and SCA10 (n=18) patients were compared with a similar number of controls and assessed clinically and with the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) before undergoing the same MR protocol. TRACULA (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy) software was used to analyze the DTI metrics FA, AD, RD and MD. **Results** – More white matter fiber tracts with changes in diffusivity were found in SCA3 patients than in SCA10 patients. There was a reduction in AD in tracts showing imaging abnormalities in SCA3 and a greater increase in RD in SCA10. In the SCA3 patients, FA was reduced in the corticospinal tract (CST) and inferior longitudinal fasciculus (ILF), but this was not observed in the SCA10 patients. SARA score was correlated with DTI findings in SCA3 but not in SCA10. **Conclusion** – Changes were observed in DTI for both SCA3 and SCA10 but were more widespread in SCA3. Our finding of myelin-sheath changes in SCA10 and secondary axonal changes in SCA3 may reflect the more rapid, aggressive clinical course of SCA3.

Keywords: Spinocerebellar ataxias, Machado-Joseph disease, ataxins, neuroimaging, magnetic resonance, diffusion tensor imaging, FreeSurfer.

Introdução

Ataxias espinocerebelares (AECs) são um grupo heterogêneo que se caracteriza pela disfunção cerebelar progressiva (COARELLI; BRICE; DÜRR, 2018; SOONG; MORRISON, 2018). As AECs possuem herança autossômica dominante e a classificação atual ocorreu de acordo com a descoberta de cada gene específico, existindo pelo menos 46 *loci* genéticos já descritos (COARELLI; BRICE; DÜRR, 2018; SOONG; MORRISON, 2018). As AECs do tipo 3 e tipo 10 são os tipos mais comuns no sul do Brasil, a primeira com extensa variação fenotípica, que inclui alterações oculomotoras, acometimento piramidal, distúrbios do movimento, neuropatia periférica e declínio cognitivo (TEIVE e ASHIZAWA, 2015). A AEC 10 apresenta-se como ataxia cerebelar progressivamente lenta, disartria, disfagia, epilepsia e outros sintomas não motores (SNM) como disautonomia, disfunção cognitiva, distúrbios psiquiátricos, dor crônica e distúrbios do sono (MORO et al., 2017). Apesar de associada tipicamente com a epilepsia, na AEC 10 de pacientes do sul do Brasil, esse achado não é comum (TEIVE et al., 2011; 2015).

A neuroimagem (NI) pode ser útil na avaliação das AECs, por facilitar o diagnóstico, apesar de não apresentar ainda correlação perfeita com os genótipos (MEIRA et al., 2019). Os principais achados de NI em pacientes com AEC 3 são a perda significativa de substância cinzenta (SC) e de substância branca (SB) nos hemisférios cerebelares, no tálamo lateral e no tronco cerebral, sendo que há forte correlação entre a perda de volume da SB e gravidade da doença (MEIRA et al., 2019). A NI em pacientes com AEC 10 indica predominantemente atrofia cerebelar (tanto hemisférios cerebelares quanto verme) (RASMUSSEN et al., 2001; DÖHLINGER et al., 2008). Poucos estudos avaliaram os parâmetros da imagem por tensor de difusão (ITD) por RM de encefálo nesses tipos de AEC, e os principais achados para AEC 3 foram maiores atrofia e difusividade do tegmento pontino quando comparados com pacientes com atrofia de múltiplos sistemas variante cerebelar (AMS-C). Esta atrofia e a difusividade média (DM) do trato pontocerebelar ventral, além de redução da fração de anisotropia (FA) no cerebelo e tronco encefálico, correlacionaram-se com a gravidade da doença (GUIMARÃES et al., 2013; TERAJIMA et al., 2009). Outro estudo demonstrou que houve forte correlação entre o escore da SARA e a integridade da SB, indicada pelo FA do tronco, tálamo, lobo frontal e hemisfério cerebelar esquerdo (KANG et al., 2014). Esses estudos demonstraram maior comprometimento de FA e DM, às custas de

difusividade radial (DR), sugerindo que as alterações patológicas tiveram origem na bainha de mielina. Até o presente momento não há estudos para AEC 10 com RM/DTI.

Este estudo teve como objetivo analisar as alterações nos parâmetros de substância branca adquiridos com RM/DTI em pacientes com AEC 3 e AEC 10.

Métodos

Este é um estudo transversal, realizado no Ambulatório de Ataxia da Unidade de Distúrbios do Movimento, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de abril de 2014 a abril de 2016.

Seleção de pacientes e controles

Foram selecionados por conveniência 19 pacientes com AEC 3 e 18 pacientes com AEC 10, acompanhados no referido ambulatório. Todos os pacientes tinham diagnóstico clínico e genético, e idade igual ou superior a 18 anos de idade. Pacientes que não estavam aptos a realizar o exame de RM (por exemplo, comorbidade psiquiátrica como claustrofobia ou psicose, gravidez, distúrbio cognitivo grave, presença de material implantado incompatível) foram excluídos. Pacientes com doenças neurológicas que poderiam ter resultados com interpretações duvidosas das imagens também foram excluídos. Outros pacientes com alterações como alcoolismo, uso de medicação neurotóxica (principalmente ao cerebelo), neoplasias sistêmicas malignas ou demais doenças incompatíveis com a realização do exame também foram excluídos. Pacientes que tiveram seus exames prejudicados por movimentação ou com artefatos que pudessem impedir a análise apropriada foram solicitados a repetirem seus exames, sendo excluídos do estudo quando não houve essa possibilidade. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP), do CHC-UFPR, pelo número CAAE: 47417015.9.0000.0096, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento esclarecido (APÊNDICE 1).

Grupos de controles para AEC 3 (n = 19) e para AEC 10 (n = 18) foram constituídos por voluntários saudáveis, selecionados da comunidade, não familiares dos pacientes, pareados por idade e sexo como comparação.

Avaliação Clínica e Neuroimagem

As variáveis demográficas (idade, sexo), clínicas (idade de início, história clínica e exame neurológico) e de genética moleculares (tamanho da expansão repetida no alelo afetado) foram coletadas utilizando-se um protocolo padronizado do setor de distúrbios

do movimento do Hospital de Clínicas da UFPR (APÊNDICE 2). Todos os pacientes foram avaliados quanto à gravidade da ataxia através da Escala de Avaliação e Classificação da Ataxia (SARA, do inglês, *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*), cuja pontuação varia de um escore total 0 (sem ataxia) a 40 (ataxia grave), validada para o português do Brasil (ANEXO 1, SCHMITZ-HÜBSCH et al., 2006; BRAGA-NETO et al., 2010).

Todos os pacientes e os grupos controles foram submetidos ao mesmo protocolo de NI realizado em aparelho de RM 3T Siemens MAGNETOM Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha), usando uma bobina de 16 canais. A sequência anatômica principal, utilizada para a segmentação no FreeSurfer, consistiu de uma aquisição T1 3D MPRAGE (*Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo*) (176 cortes sagitais, campo de visão 256 mm, espessura de corte 1 mm, tempo de eco 3,36 ms, tempo de repetição 2.530 ms, tempo de inversão 1.100 ms, largura de banda de pixel 200 Hz / pixel, *flip angle* 7°). Foram obtidas imagens baseadas em difusão (DTI – *diffusion tensor imaging*), com os seguintes parâmetros de aquisição: tensor com 30 direções, 64 cortes axiais de 2mm de espessura, FoV de 256mm, TR de 8.600ms e TE de 95ms. A partir do ITD derivam os parâmetros de substância branca: fração de anisotropia (FA), difusividade axial (DA), difusividade radial (DR) e difusividade média (DM) (ALEXANDER et al., 2007, 2011).

Exames de NI com artefatos de movimento moderados ou graves foram excluídos antes do processamento. Alguns pacientes necessitaram repetir os exames em dias diferentes de modo a se obter imagem adequada para processamento.

A ferramenta TRACULA (do inglês, *TRActs Constrained by UnderLying Anatomy*) foi utilizada para a reconstrução automática dos tratos da SB a partir das DTI de RM. Essa ferramenta usa a tratografia probabilística com precedentes anatômicos, derivados de um atlas e combinados com a segmentação do paciente realizada pelo FreeSurfer, evitando a necessidade de interação pelo usuário, com validação externa bem estabelecida (versão estável 5.3, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (DALE; FISCHL; SERENO, 1999; DESIKAN et al., 2006; FISCHL et al., 1999a, 1999b, 2000, 2002, 2004a, 2004b; HAN et al., 2006; JOVICICHI et al., 2006; REUTER; FISCHL, 2011; REUTER; ROSAS; FISCHL, 2010; REUTER et al., 2012; SEGONNE et al., 2004 e 2007; SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998; YENDIKI et al., 2011). Uma inspeção visual verificou o processamento dos tratos e nos casos de erros de reconstrução, os tratos com erros foram corrigidos através de um roteiro de correção do próprio TRACULA. A partir

dessa ferramenta os dados das medidas de difusão (FA, DA, DR e DM), calculados de forma automática pelo software, são disponibilizados na forma de tabelas no programa Excel, para serem analisados e comparados.

Os parâmetros do DTI estão intimamente relacionados à fisiologia celular subjacente, bem como à microestrutura tecidual, como demonstrado por pesquisas bem estabelecidas. A fração de anisotropia (FA) é um índice que mede o grau de direcionalidade da difusão e a difusividade média (DM) mede a difusividade geral no tecido, sendo utilizadas como medidas sensíveis da difusão da água no tecido biológico, servindo como meio de pesquisa *in vivo* das propriedades / alterações microestruturais da SB (isto é, FA reduzida ou MD aumentada), embora menos específica para o tipo de alteração. Por outro lado, a difusividade axial (DA), que mede a difusão ao longo dos feixes de fibras, e a difusividade radial (RD), que mede a difusão ortogonal aos feixes de fibras, têm sido relacionadas à densidade axonal e à permeabilidade da membrana, respectivamente, quando diminuído (DA) ou aumentado (RD). Essas técnicas permitem informações sobre conectividade estrutural do cérebro e detecção precoce de alterações patológicas e podem ser usadas como rastreamento de alterações sutis nos exames de acompanhamento e nos ensaios clínicos (GOVEAS et al., 2015).

Foram avaliados dois tratos da linha média – fórceps maior (FMa) e menor (FMe); e 8 bilaterais – feixe do cíngulo (FC), fascículo angular do cíngulo (FAC), radiação talâmica anterior (RTA), fascículo uncinado (UNC), trato corticoespinal (TCE), fascículo longitudinal inferior (FLI), fascículo longitudinal superior, dividido em partes temporal (FLSt) e parietal (FLSp), totalizando 18 tratos avaliados.

Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como médias, medianas, valores mínimos e máximos e desvios-padrão (variáveis quantitativas), ou como frequências e porcentagens (variáveis categóricas). A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney foram usados para comparar os grupos em termos de variáveis quantitativas. O teste do qui-quadrado com correção de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para a comparação dos grupos em relação às variáveis categóricas. Para avaliar a associação entre duas variáveis quantitativas, foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman; a magnitude foi avaliada conforme descrito por Mukaka (2012): [0,0 – ±0,30] – biologicamente insignificante, [±0,31 – ±0,50] – fraca, [±0,51 – ±0,70] – moderada, [±0,71 – ±0,89] –

forte, [$\pm 0,91 - \pm 1,00$] – muito forte. Os dados foram tabulados no software Microsoft Excel 365 e analisados no *Free Statistics Software* (v 1.2.1) (WESSA, 2017).

Resultados

A média de idade dos pacientes com AEC 3 no momento da avaliação foi de $44,80 \pm 12,50$ anos, enquanto a idade de início dos sintomas foi de $34,21 \pm 8,38$ anos. Já no grupo AEC 10, a média de idade no dia da avaliação e do início dos sintomas foram, respectivamente, $46,43 \pm 8,04$ e $32,72 \pm 8,51$ anos (TABELA 1).

Todos os pacientes apresentaram ataxia de marcha. Enquanto outros sintomas cerebelares foram comuns aos pacientes com AEC 3 e AEC 10: ataxia de membro (10 contra 11), disartria (17 contra 17) e nistagmo (14 contra 10), alguns sintomas estiveram mais presentes de forma estatisticamente significativa na AEC 3: sinal de Collier (*bugging eyes* 5 contra 0; $p = 0,019$), oftalmoplegia vertical (12 contra 1; $p = 0,008$) e horizontal (8 contra 1; $p = 0,018$). No grupo AEC 3, três pacientes apresentaram espasticidade e outros quatro hiperreflexia, e nenhum paciente no grupo AEC 10 apresentou qualquer sintoma de liberação piramidal. Os pacientes do grupo AEC 10 não apresentaram epilepsia.

Correlações significativas positivas foram encontradas entre a duração da doença e o escore da SARA, para ambos os grupos: forte no grupo AEC 3 ($\rho = 0,872$; $p < 0,001$) e moderada no grupo AEC 10 ($\rho = 0,590$; $p = 0,005$). Os dados referentes às medidas do DTI (FA, DA, DM e DR) estão sumarizadas na Figura 1, sendo à esquerda e à direita, respectivamente, para AEC 3 e AEC 10. Os dados completos estão disponíveis nas tabelas S1 e S2 (materiais suplementares).

Quando comparados com controles, observou-se na AEC 3 e na AEC 10, redução de FA em FC e FLSp à direita e em FMa e FMe, e aumento de DM e DR em FLSp, FLSt e UNC à esquerda (FIGURA 1). Para AEC 3, observou-se redução de FA em RTA e FLSt esquerdas e TCE e FLI bilaterais, e redução de DA, em FMa e em TCE à direita. Ainda, observou-se o aumento de DM em FMe e aumento de DR em FLI à esquerda e RTA à direita. Para AEC 10, observou-se redução de FA em FLSt à direita e de DA em FLSp à direita. Bem como aumento de DM em FLI à esquerda e em DR, de FMa e FC à direita (FIGURA 1).

Para os tratos alterados foram encontradas correlações com dados clínicos e aspectos moleculares (TABELA 2). Houve correlação entre TCE e idade (FA à direita),

duração (DA à direita) e SARA (FA bilateral) para pacientes com AEC 3, mas não houve correlação com espasticidade.

Discussão

Neste estudo, avaliamos os tratos de substância branca supratentoriais e demonstramos pela primeira vez as alterações em pacientes com AEC 10, sugestivas, majoritariamente, de lesão na bainha de mielina. Foram encontradas alterações de forma mais heterogênea e mais difusa em pacientes com AEC 3, com achados tanto de acometimento da mielina, quanto de axônios. A expansão molecular ATTCTn para AEC 10 e de CAGn para AEC 3 não foram correlacionados de forma importante com o tipo (axonal ou desmielinizante) de lesão, duração da doença ou localização das lesões. Nossos achados de falta ou de pouca correlação de CAGn com alterações em estruturas cerebrais foram similares às correlações com alterações em estruturas infratentoriais, utilizando-se dos mesmos métodos de imagem, demonstrados em outros estudos (GUIMARAES et al., 2013; KANG et al., 2013; PENG et al., 2019).

Na AEC3 as alterações dos tratos apresentaram maior correlação com características clínicas e moleculares do que as alterações encontradas em AEC 10. O acometimento do trato corticoespinal em AEC 3 foi marcante, incluindo redução de FA bilateral e de DA à direita, sugerindo lesão axonal secundária à direita. Estudos prévios com DTI/RM em pacientes com AEC 3 apontam para acometimento desmielinizante como mecanismo patológico principal (ADANYEGUH, et al., 2018; GUIMARÃES et al., 2013; JAO et al., 2019; KANG et al., 2014, LOPES et al., 2013; TERAJIMA et al., 2009). Apenas Guimarães et al. (2013) encontraram aumento de DA, demonstrando perda axonal, em tronco encefálico, cerebelo e tálamo. D'Abreu et al. (2009), através de RM/espectroscopia, encontraram lesões tanto axonais quanto da bainha de mielina em pacientes com AEC 3. Além disso, no trato corticoespinal, à direita, houve correlação moderada com a duração (DA) e com a SARA (FA), e fraca com a idade (FA), sugerindo que o acometimento axonal pode ser secundário na evolução da doença. Isto está de acordo com estudos neuropatológicos prévios, em que a proteína ataxin-3 está presente na forma de inclusões axonais neuronais em áreas com e sem neurodegeneração (HAYASHI; KOBAYASHI; FURUTA, 2005; SEIDEL et al., 2010). Houve assimetria em relação ao tipo do acometimento do trato corticoespinal. Este achado pode estar relacionado a dominância hemisférica, que de certa forma evoluiu com maior dano do lado direito, com acometimento axonal relacionando-se à duração da doença. Estudos

prévios com usando técnicas semelhantes demonstraram assimetria nos TCE, embora não demonstraram relação com a dominância (POLAT, 2019; SEIZEUR et al., 2014).

Na AEC 10 encontramos menos tratos com redução de DA, com alterações sugestivas de quebra da barreira de mielina de forma uniforme. O acometimento do fascículo longitudinal superior em sua parte parietal, com redução de FA e DA à direita e aumento de DM e DR à esquerda, sugerindo a presença tanto de lesão axonal quanto da bainha de mielina, correlacionando-se com a expansão molecular (tanto DM quanto DR). Por apresentarem duração de doença semelhantes, neste estudo, é possível que AEC 3 desenvolva alterações axonais de forma mais precoce do que AEC 10, o que pode explicar também a evolução clínica mais lenta e branda da AEC 10. Como as alterações clínicas não-cerebelares e as alterações de imagens fora do cerebelo são incomuns em pacientes com AEC10, as alterações patológicas no cérebro também podem ser discretas. Um estudo com cortes histo-patológicos observou sutil alteração na substância branca, e não no córtex cerebral de pacientes com AEC10 (XIA et al., 2013). O reconhecimento da patologia subjacente é importante para a seleção de estratégias de tratamento, o que não é possível ser obtido através do exame físico ou exames de imagem convencionais, que não apontam para alterações extracerebelares na AEC 10 (DÖHLINGER et al., 2008; MEIRA et al., 2019). A demonstração de diferenças na abordagem quantitativa através do DTI pode servir de modelo para estudos clínicos comparando achados antes e após o tratamento, ou ainda, para comparação de outras AECs entre si ou com outras doenças neurodegenerativas no intuito de aumentar o conhecimento da evolução fisiopatológica das doenças.

Encontramos alterações mais difusas e mais significativas em AEC 3 do que AEC 10, corroborando a diferença de quadro clínico, que é mais exuberante em pacientes com AEC 3. Interessantemente, na AEC 10, apesar de se tratar de uma AEC clinicamente mais pura, encontramos também alterações de tratos supratentoriais sem ligação direta com o cerebelo. Esses achados, provavelmente relacionados aos sintomas não motores, em geral, não se correlacionaram com a duração da doença, sugerindo que estes processos sejam concomitantes às alterações cerebelares e não secundários a elas.

A ataxia apendicular esteve correlacionada com o trato fórceps menor (redução de FA) e a ataxia axial (redução de DA), com fórceps maior, em AEC 3, sugerindo participação de fibras comissurais supratentoriais no quadro de ataxia. O lobo frontal é reconhecidamente envolvido em ataxia de marcha, num quadro denominado ataxia frontal, caracteristicamente sem incoordenação, com desequilíbrio e alteração de reflexo

postural, que pode evoluir para um quadro mais grave de apraxia de marcha, com distasia, disbasia e marcha magnética (THOMPSON, 2012). O circuito envolvido nestes quadros envolve vias fronto-ponto-cerebelares ou cerebelo-talamo-frontais (GROISS; UGAWA, 2012; THOMPSON, 2012). Disfunção da ativação e perfusão cortical frontal na AEC 3, prévias à ataxia e correlacionadas com a gravidade da doença, são bem conhecidas (ETCHEBEHERE et al., 2001; FARRAR et al., 2016; SCHWENKREIS et al., 2002). Em fases avançadas da doença, é possível observar atrofia discreta frontal (DÖHLINGER et al., 2008; MEIRA et al., 2019). Pela primeira vez observamos participação de regiões frontais no sintoma ataxia apendicular, diferentemente da ataxia frontal relacionada com ataxia de marcha. Apesar de a AEC 10 apresentar correlação da ataxia apendicular com o fascículo longitudinal inferior esquerdo, no entanto, não conseguimos associação clínica no achado.

No grupo AEC 3, sinais de liberação piramidal foram encontrados em 7 pacientes (espasticidade e/ou hiperreflexia), enquanto no grupo AEC 10 isto não foi encontrado em nenhum. Encontramos alterações nos tratos corticoespinhais bilateralmente em pacientes com AEC3, e não em pacientes com AEC10. Houve correlação destes achados com alguns tratos (fascículo do cíngulo, parte temporal do fascículo longitudinal superior e fascículo longitudinal inferior) para AEC 3, mas não com o trato corticoespinhal, que se correlacionou com escores da SARA, idade (redução de FA em ambos) e duração (redução de DA). Além disso, foi feita uma análise de subgrupos na AEC 3 (comparando pacientes com e sem os achados de espasticidade e/ou hiperreflexia), sendo que os tratos corticoespinhais deles não foram diferentes entre si, para todos os parâmetros avaliados ($p > 0,112$). Nossos dados podem sugerir estudos futuros que demonstrem a importância da identificação da lesão dos TCEs para a diferenciação dos tipos de AEC3, ou da evolução clínica, ou mesmo na seleção dos pacientes para o tratamento de alterações do neurônio motor.

Não houve correlação dos escores da SARA com os tratos de AEC 10. Com os resultados de escore da SARA, em pacientes com AEC 3, houve correlação com o trato corticoespinhal e a parte temporal do fascículo longitudinal superior. Estudos prévios (ADANYEGUH, et al., 2018; KANG et al., 2014; PENG et al., 2019; TERAJIMA et al., 2009) demonstraram a influência de múltiplas estruturas extracerebelares no comprometimento da doença através de DTI. Em estudos de volumetria, envolvendo pacientes com AEC 10, a presença de redução talâmica foi discordante (ARRUDA et al., 2020a; HERNANDEZ-CASTILLO et al., 2019). No presente estudo a radiação talâmica

anterior em AEC 10 não se apresentou alterada. Nossos pacientes com AEC 10 não apresentaram epilepsia, ao contrário de pacientes mexicanos com alteração de volume talâmico. Possivelmente, a análise desse trato pode ser utilizada na avaliação de pacientes com AEC 10 que cursam, ou não, com epilepsia (ARRUDA et al., 2020a, 2020b; HERNANDEZ-CASTILLO et al., 2019). Quanto a AEC 3, o tálamo apresenta-se como a estrutura supratentorial mais marcadamente alterada em diversos estudos prévios, tanto por neuroimagem quanto por anatomopatologia (DEISTUNG et al., 2016; DÖHLINGER et al., 2008; MEIRA et al., 2019; SEIDEL et al., 2012), o que corrobora o achado neste estudo de alteração na radiação talâmica anterior, bilateralmente.

Um estudo recente, com mesma população do presente estudo, focado em alterações volumétricas na neuroimagem mostrou alterações mais disseminadas no grupo AEC 3 do que no grupo AEC 10, e também foram encontradas mais correlações estatisticamente mais significativas entre CAGn e tálamo e SC subcortical em pacientes com SCA3 (ARRUDA et al., 2020b). Para estruturas supratentorial, foram encontradas anormalidades de volume no SC cortical total, tálamo, pálido e putâmen para SCA3, mas apenas nos ventrículos laterais e globos pálidos para SCA10. Embora ambos os grupos não mostrem anormalidades na SB supratentorial, no presente estudo encontramos alterações nos parâmetros do DTI, sugerindo patologia subjacente cuja progressão foi independente do envolvimento cerebelar. No grupo SCA3, foram encontradas estruturas mais finas na pars triangular do giro frontal inferior à esquerda, o que pode concordar com a região temporal esquerda alterada do fascículo longitudinal superior (ARRUDA et al., 2020b). Mas o mesmo trato alterado foi encontrado no grupo SCA10, sem a correspondente anormalidade cortical na estrutura cortical. Assim, sugere-se que as atuais anormalidades nos tratos SB são independentes das alterações corticais e volumétricas, e ambas as informações, juntamente com os dados cerebelares, devem ser interpretadas como partes de um todo para explicar a complexidade dessas doenças.

O fascículo do cíngulo, apresentando redução de FA em AEC 10, correlacionou-se com a duração da doença e nistagmo em pacientes sem alterações cognitivas evidentes. Esse feixe está envolvido no controle motor e em funções emocionais, cognitivas e comportamentais, estando implicado em outros estudos com déficits emocionais ou comportamentais, na redução de comportamento espontâneo e no movimento intencional de sácades, na disfunção executiva e na depressão (ALLMAN et al., 2001). Apesar de que nistagmo correlacionou-se fracamente com FC à direita, nem ataxia axial ou apendicular nem disartria correlacionaram-se com este trato. Outros fascículos que se

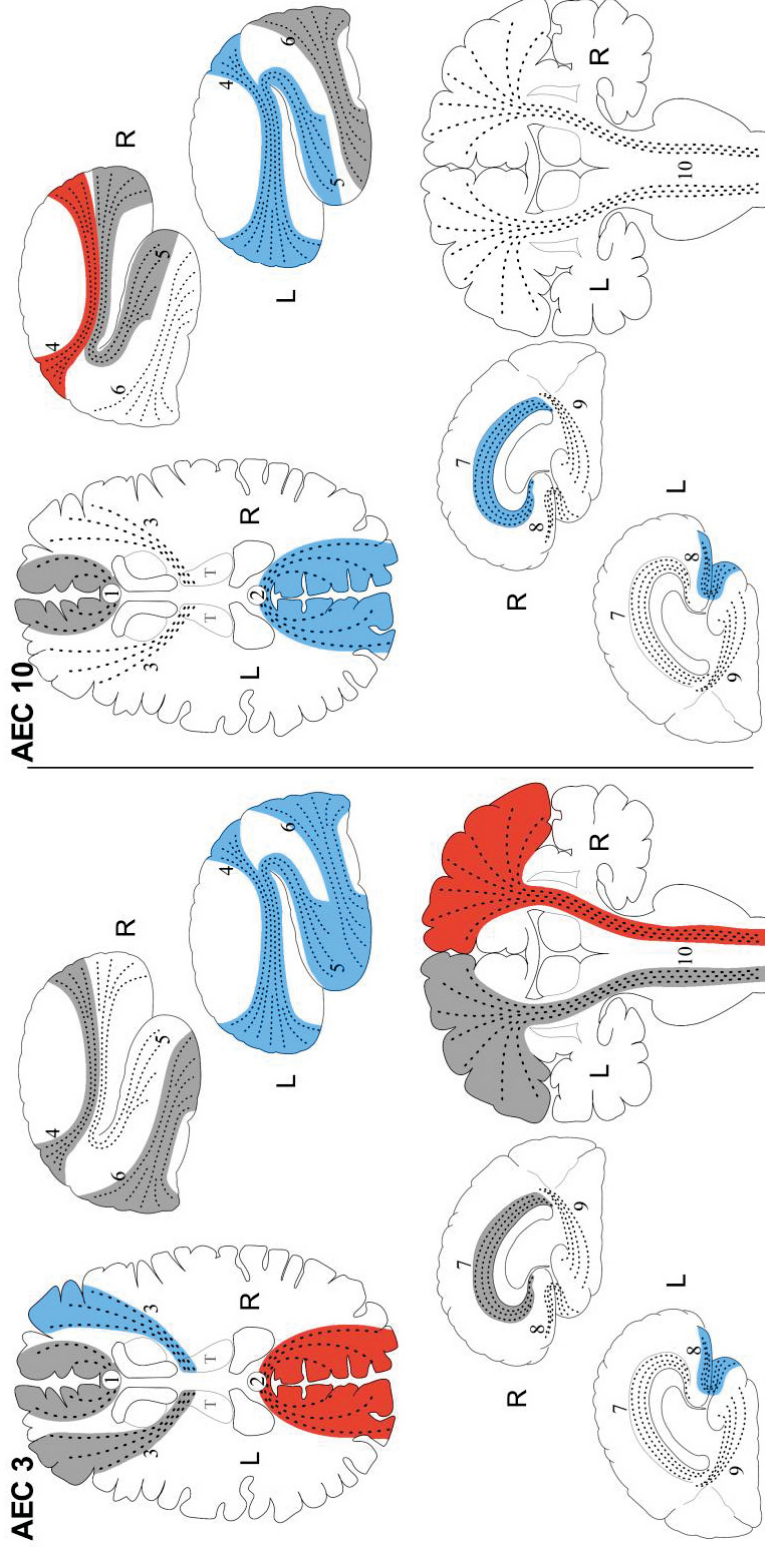
encontraram alterados em pacientes com AEC 3 e AEC 10 podem também estar relacionados com alterações comportamentais e cognitivas. Uma grande limitação na análise de nossos resultados foi que não realizamos avaliação cognitiva formal dos pacientes. Não realizamos avaliação formal do controle motor, mas os pacientes não apresentavam sinais de liberação frontal, uma vez que ambos poderiam demonstrar disfunção do cíngulo (PAUS, 2001). Além disso, excluimos pacientes com alterações psiquiátricas ou cognitivas graves que limitassem a realização do exame de imagem, com isso afastando pacientes com alterações subcorticais mais graves de nossa análise, o que pode ser um viés.

O número limitado de casos disponíveis em doenças raras é uma desvantagem para este tipo de estudo, o que restringe o poder estatístico dos dados. Outras pesquisas multicêntricas são necessárias para confirmar os dados obtidos neste estudo.

Obtivemos alterações dos parâmetros de DTI tanto para AEC 3 quanto para AEC 10, quando comparados com controles, sendo que as alterações foram mais difusas, heterogêneas e correlacionadas clinicamente em AEC 3. As alterações tipicamente da bainha de mielina em AEC 10, e as alterações axonais secundárias em AEC 3, podem corresponder à evolução clínica mais rápida e agressiva da AEC 3. Este estudo demonstrou a possibilidade do DTI como ferramenta na análise comparativa da evolução clínica entre as AECs.

FIGURAS

FIGURA 1 – FEIXES DE SUBSTÂNCIA BRANCA DO ENCEFALO EM PACIENTES COM AEC 3 (ESQUERDA) e AEC 10 (DIREITA) ALTERADOS COMPARADOS A CONTROLES



FONTE: os autores (2020).

NOTAS: as cores foram usadas para indicar padrão sugestivo de lesão axonal (redução de DA – em vermelho ■) ou desmielinizante (aumento de DR – em azul ■), ou alteração inespecífica (redução de FA e/ou aumento de DM – em cinza ■). Os tratos sem alteração não apresentam cor de fundo.

LEGENDAS: 1 – fórcex maior (FMe); 2 – fórcex menor (FMe); 3 – radiação talâmica anterior (RTA); 4 – parte parietal do fascículo longitudinal superior (FLSp); 5 – parte temporal do fascículo longitudinal superior (FLSt); 6 – fascículo longitudinal inferior (FLI); 7 – feixe do cíngulo (FC); 8 – fascículo uncinado (UNC); 9 – feixe angular do cíngulo (FAC); 10 – trato corticoespinal (TCE); D – direita; E – esquerda.

TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E GENÉTICA DOS GRUPOS

Característica	AEC 3			AEC 10		
	Pacientes (n=19)	Controles (n=19)	p	Pacientes (n=19)	Controles (n=19)	p
Gênero						
Masculino	11	11	1	9	9	1
Feminino	8	8		9	9	
Idade (em anos)						
Masculino	47,98±10,25	46,17±9,42	0,67	48,88±7,5	48,25±8,38	0,87
Feminino	43,36±15,40	43,37±15,04	1	45,95±9,95	47,34±10,66	0,77
Total	44,80±12,50	44,99±11,8	0,395	47,34±8,76	47,77±8,39	0,442
						0,362*
Idade de início ^a	34,21±8,38	NA	NA	33,78±8,14	NA	0,876*
Tempo de doença ^{ab}	11,89±7,45	NA	NA	11,32±10,20	NA	0,847*
SARA	5 a 25	NA	NA	1 a 17	NA	
Média	14,13±5,60	NA	NA	8,08±4,19	NA	0,0007*
Mediana	13	NA	NA	8,25	NA	
Expansões	62 a 78	NA	NA	1400 a 2300	NA	NA
Média	71,7±5,00	NA	NA	1918±185,16	NA	NA
Mediana	74	NA	NA	1970	NA	NA

FONTE: os autores (2020).

LEGENDA: a - Idade de início dos sintomas (em anos); b - Tempo de doença (em anos); c – Expansões no alelo comprometido (CAGn para AEC 3; ATTCTn para AEC 10); DP = desvio-padrão; NA = não aplicável; p* = entre AEC 3 e AEC 10; SARA = *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*.

TABELA 2 – CORRELAÇÃO ENTRE TRATOS COM ALTERAÇÕES (PACIENTES X CONTROLES) E DADOS CLÍNICOS E ASPECTOS MOLECULARES

Dados	AEC 3			AEC 10			
	Coef.	Trato	Correlação*	Coef.	Trato	Correlação*	
Idade	FA	FMe	$\rho = -0,67; p = 0,001$	–	–	–	
		TCE D	$\rho = -0,50; p = 0,030$	–	–	–	
Duração	DA	TCE D	$\rho = -0,55; p = 0,013$	FA	FC D	$\rho = 0,64; p = 0,004$	
Idade de início	FA	FMe	$\rho = -0,59; p = 0,008$	–	–	–	
SARA	FA	TCE E	$\rho = -0,47; p = 0,045$	–	–	–	
		TCE D	$\rho = -0,51; p = 0,024$	–	–	–	
		DM	FLSt E	$\rho = 0,57; p = 0,010$	–	–	–
		DR	FLSt E	$\rho = 0,55; p = 0,014$	–	–	–
Expansão	DR	FLI E	$\rho = -0,46; p = 0,046$	DM	FLSp E	$\rho = 0,62; p = 0,005$	
	–	–	–	DR	FLSp E	$\rho = 0,58; p = 0,012$	
Sin. Collier	DM	FLSt E	$\rho = 0,46; p = 0,048$	–	–	–	
Ataxia axial	DA	FMa	$\rho = 0,50; p = 0,029$	–	–	–	
Ataxia ap.	FA	FMe	$\rho = -0,54; p = 0,018$	DM	FLI E	$\rho = -0,69; p = 0,008$	
Oftalmoplegia	FA	FLI D	$\rho = -0,66; p = 0,002$	–	–	–	
	DR	RTA D	$\rho = 0,56; p = 0,012$	–	–	–	
Nistagmo	–	–	–	FA	FC D	$\rho = -0,50; p = 0,028$	
Hiperreflexia	FA	FLSt E	$\rho = 0,54; p = 0,016$	–	–	–	
Espasticidade	FA	FC D	$\rho = -0,50; p = 0,029$	–	–	–	
		FLI D	$\rho = -0,47; p = 0,040$	–	–	–	
	DM	FLSt E	$\rho = 0,47; p = 0,040$	–	–	–	
	DR	FLSt E	$\rho = 0,47; p = 0,040$	–	–	–	

FONTE: os autores (2020).

NOTA: * – Correlação de Spearman entre os tratos e dados clínicos, demográficos e aspectos moleculares. Apresentados na forma de Rho (ρ) e p.

LEGENDA: FA – fração de anisotropia; ap. – apendicular; Coef. – Coeficiente (FA, DA, DM ou DR); D – direito; DA – difusividade axial; DM – difusividade média; DR – difusividade radial; E – esquerdo; FLI – fascículo longitudinal inferior; FLSp – parte parietal do fascículo longitudinal superior; FLSt – parte temporal do fascículo longitudinal superior; FMa – fórceps maior; FMe – fórceps menor; FC – feixe do cíngulo; RTA – radiação talâmica anterior; SARA – *Scale of the Assessment and Rating of Ataxia*, do inglês consagrado desta forma; Sin. – Sinal; TCE – trato corticoespinal; UNC – fascículo uncinado.

TABELAS SUPLEMENTARES

TABELA S1 – DADOS DE TRA TOGRAFIA (FA, DA, DME DR) RELATIVOS AOS PACIENTES COM AEC 3 COMPARADOS COM CONTROLES

AEC 3	FA	DA	DM	DR
FMa	0,57688±0,22962 x 0,60386±0,21601 (0,00145)	0,00126±0,00038 x 0,00131±0,00038 (0,00373)	0,00069±0,00020 x 0,00069±0,00018 (0,66402)	0,05671±0,69524 x 0,03374±0,47976 (0,31126)
FMe	0,44012±0,16467 x 0,47678±0,18180 (0,00001)	0,00115±0,00039 x 0,00115±0,00037 (0,99510)	0,00073±0,00024 x 0,00071±0,00022 (0,02741)	0,00052±0,00019 x 0,00369±0,27297 (0,72319)
RTA	0,36600±0,16598 x 0,38952±0,16234 (0,00383)	0,00095±0,00036 x 0,00098±0,00034 (0,07885)	0,00064±0,00025 x 0,00065±0,00023 (0,48746)	0,00049±0,00020 x 0,00049±0,00018 (0,74537)
FAC	0,37162±0,18255 x 0,37162±0,17171 (0,93375)	0,00090±0,00040 x 0,00088±0,00038 (0,38025)	0,00060±0,00027 x 0,00059±0,00026 (0,83525)	0,00045±0,00021 x 0,00045±0,00020 (0,66828)
FC	0,52608±0,19392 x 0,53185±0,20213 (0,53343)	0,00111±0,00036 x 0,00110±0,00037 (0,79196)	0,00064±0,00021 x 0,00063±0,00021 (0,30550)	0,00040±0,00016 x 0,00039±0,00016 (0,08141)
TCE	0,51013±0,18533 x 0,53458±0,17313 (0,00185)	0,00106±0,00034 x 0,00108±0,00033 (0,32369)	0,00063±0,00020 x 0,00063±0,00018 (0,70219)	0,00105±0,02079 x 0,00044±0,00014 (0,30823)
FLI	0,44186±0,18063 x 0,47953±0,18324 (<0,00001)	0,00108±0,00041 x 0,00109±0,00038 (0,56400)	0,00067±0,00025 x 0,00066±0,00022 (0,17224)	0,00047±0,00019 x 0,00040±0,00013 (0,00060)
FLSp	0,40767±0,16217 x 0,41303±0,17832 (0,53491)	0,00094±0,00035 x 0,00091±0,00038 (0,10204)	0,00061±0,00023 x 0,00058±0,00024 (0,01640)	0,00045±0,00018 x 0,00042±0,00018 (0,00188)
FLSt	0,44894±0,15867 x 0,46596±0,16788 (0,02616)	0,00101±0,00033 x 0,00100±0,00034 (0,37599)	0,00064±0,00021 x 0,00062±0,00020 (0,02976)	0,00045±0,00016 x 0,00043±0,00015 (0,00066)
UNC	0,37986±0,16930 x 0,37216±0,18239 (0,35095)	0,00099±0,00039 x 0,00094±0,00043 (0,01906)	0,00066±0,00026 x 0,00062±0,00028 (0,00831)	0,00049±0,00021 x 0,00046±0,00022 (0,00487)
RTA	0,37754±0,15744 x 0,38413±0,16263 (0,41640)	0,00100±0,00034 x 0,00099±0,00036 (0,3519)	0,00068±0,00022 x 0,00066±0,00023 (0,09395)	0,00052±0,00019 x 0,00050±0,00019 (0,02678)
FAC	0,38828±0,20059 x 0,37363±0,17317 (0,18503)	0,00096±0,00044 x 0,00095±0,00039 (0,69518)	0,00062±0,00029 x 0,00064±0,00027 (0,31162)	0,00045±0,00023 x 0,00048±0,00021 (0,02134)
FC	0,45915±0,19596 x 0,47921±0,19532 (0,02551)	0,00101±0,00039 x 0,00102±0,00039 (0,48017)	0,00061±0,00024 x 0,00061±0,00023 (0,71338)	0,00042±0,00018 x 0,00040±0,00017 (0,12283)
TCE	0,46765±0,19587 x 0,50697±0,16519 (<0,0001)	0,00106±0,00041 x 0,00110±0,00033 (0,00209)	0,00064±0,00024 x 0,00066±0,00019 (0,04846)	0,00043±0,00018 x 0,00044±0,00014 (0,65318)

AEC 3	FA	DA	DM	DR
FLI	0,43927±0,16224 x 0,45633±1,6087 (0,01249)	0,00116±0,00037 x 0,00117±0,00035 (0,51274)	0,00073±0,00023 x 0,00073±0,00021 (0,71631)	0,00052±0,00018 x 0,00051±0,00017 (0,16292)
FLSp	0,37728±0,16086 x 0,40086±0,15872 (0,00238)	0,00095±0,00038 x 0,00097±0,00036 (0,42106)	0,00064±0,00026 x 0,00064±0,00024 (0,89289)	0,00048±0,00020 x 0,00047±0,00018 (0,29195)
FLSt	0,42680±0,15293 x 0,43243±0,15168 (0,42007)	0,00103±0,00032 x 0,00102±0,00033 (0,28128)	0,00067±0,00020 x 0,00065±0,00020 (0,11736)	0,00048±0,00016 x 0,00047±0,00015 (0,05391)
UNC	0,38543±0,14353 x 0,38786±0,14867 (0,73200)	0,00106±0,00034 x 0,00104±0,00036 (0,35447)	0,00071±0,00023 x 0,00070±0,00024 (0,19512)	0,00054±0,00018 x 0,00052±0,00019 (0,11591)

FONTE: os autores (2020).

NOTA: Pacientes x controles (p); células pintadas em ■ medida controle; células pintadas em ■ medida AEC > medida controle; células pintadas em ■ medida AEC < medida controle.

LEGENDA: FA – fração de anisotropia; DA – difusividade axial; DM – difusividade média; DR – difusividade radial; FAC – feixe angular do cíngulo; FLI – fascículo longitudinal inferior; FLSp – parte parietal do fascículo longitudinal superior; FLSt – parte temporal do fascículo longitudinal superior; FMe – fôrceps maior; FMe – fôrceps menor; FC – feixe do cíngulo; RTA – radiação talâmica anterior; TCE – trato corticoespinal; UNC – fascículo uncinado.

TABELA S2 – DADOS DE TRA TOGRAFIA (FA, DA, DME DR) RELATIVOS AOS PACIENTES COM AEC 10 COMPARADOS COM CONTROLES

AEC 10	FA	DA	DM	DR
FMa	0,58025±0,22910 x 0,60693±0,21483 (0,00209)	0,00128±0,00038 x 0,00130±0,00037 (0,09286)	0,00070±0,00020 x 0,00069±0,00018 (0,35869)	0,11724±0,93558 x 0,02741±0,40759 (0,0014)
FMe	0,46080±0,17863 x 0,48489±0,18002 (0,00482)	0,00114±0,00039 x 0,00116±0,00036 (0,16425)	0,00071±0,00023 x 0,00071±0,00021 (0,63053)	0,00049±0,00018 x 0,00387±0,28045 (0,72069)
RTA	0,40007±0,17669 x 0,39199±0,17131 (0,36145)	0,00097±0,00035 x 0,00097±0,00036 (0,85468)	0,00064±0,00023 x 0,00064±0,00024 (0,98402)	0,00047±0,00019 x 0,00048±0,00019 (0,89345)
FAC	0,37713±0,18371 x 0,37206±0,16973 (0,63790)	0,00090±0,00041 x 0,00088±0,00037 (0,39229)	0,00060±0,00027 x 0,00060±0,00026 (0,97672)	0,00045±0,00021 x 0,00046±0,00020 (0,38711)
FC	0,52718±0,19018 x 0,54021±0,19697 (0,16206)	0,00111±0,00035 x 0,00114±0,00037 (0,15575)	0,00064±0,00020 x 0,00064±0,00021 (0,77445)	0,00040±0,00016 x 0,00040±0,00016 (0,27905)
TCE	0,53496±0,18400 x 0,53713±0,16854 (0,79115)	0,00106±0,00032 x 0,00108±0,00031 (0,36306)	0,00061±0,00017 x 0,00063±0,00017 (0,05886)	0,00038±0,00013 x 0,00040±0,00012 (0,00733)
FLI	0,46490±0,16938 x 0,47881±0,19323 (0,08860)	0,00111±0,00037 x 0,00106±0,00041 (0,00286)	0,00069±0,00022 x 0,00064±0,00024 (<0,00001)	0,00048±0,00016 x 0,011088±0,30990 (0,28183)
FLSp	0,41907±0,15424 x 0,42728±0,16864 (0,32921)	0,00095±0,00034 x 0,00093±0,00035 (0,24098)	0,00062±0,00022 x 0,00060±0,00023 (0,03212)	0,00046±0,00017 x 0,00043±0,00017 (0,00214)
FLSt	0,46343±0,13878 x 0,47152±0,16360 (0,27624)	0,00104±0,00029 x 0,00101±0,00033 (0,01843)	0,00066±0,00018 x 0,00062±0,00020 (0,00006)	0,00047±0,00013 x 0,00043±0,00015 (<0,00001)
UNC	0,39252±0,16775 x 0,37326±0,18630 (0,02443)	0,00100±0,00038 x 0,00093±0,00043 (0,00071)	0,00066±0,00025 x 0,00062±0,00029 (0,00156)	0,00049±0,00020 x 0,00046±0,00022 (0,00482)
RTA	0,40851±0,17127 x 0,39150±0,16378 (0,05131)	0,00101±0,00033 x 0,00099±0,00035 (0,20226)	0,00067±0,00021 x 0,00066±0,00023 (0,47276)	0,00049±0,00018 x 0,00049±0,00018 (0,91643)
FAC	0,39490±18242 x 0,35656±0,17815 (0,00059)	0,00098±0,00040 x 0,00092±0,00041 (0,01115)	0,00064±0,00027 x 0,00062±0,00028 (0,26716)	0,00047±0,00021 x 0,00048±0,00022 (0,78725)
FC	0,47157±0,16980 x 0,48823±0,18987 (0,04985)	0,00102±0,00033 x 0,00104±0,00038 (0,11988)	0,00062±0,00020 x 0,00062±0,00022 (0,81669)	0,00043±0,00015 x 0,00041±0,00016 (0,02651)
TCE	0,50969±0,18944 x 0,50138±0,17445 (0,28069)	0,00107±0,00036 x 0,00108±0,00035 (0,66833)	0,00063±0,00020 x 0,00064±0,00020 (0,09116)	0,00041±0,00015 x 0,00043±0,00014 (0,00300)
FLI	0,45403±0,16509 x 0,44802±0,17402 (0,40970)	0,00116±0,00037 x 0,00113±0,00038 (0,07577)	0,00073±0,00022 x 0,00071±0,00023 (0,08068)	0,00051±0,00017 x 0,00050±0,00020 (0,13540)

AEC 10	FA	DA	DM	DR
FLSp	0,37839±0,16168 x 0,40716±0,15643 (0,00024)	0,00094±0,00038 x 0,00098±0,00035 (0,01966)	0,00063±0,00025 x 0,00064±0,00023 (0,29618)	0,00047±0,00020 x 0,00047±0,00017 (0,78488)
FLSt	0,42480±0,14776 x 0,44202±0,14679 (0,01323)	0,00102±0,00032 x 0,00104±0,00031 (0,14968)	0,00066±0,00023 x 0,00066±0,00020 (0,90293)	0,00048±0,00016 x 0,00047±0,00014 (0,20602)
UNC	0,40428±0,14679 x 0,38562±0,14432 (0,00949)	0,00107±0,00033 x 0,00104±0,00035 (0,05415)	0,00070±0,00022 x 0,00069±0,00023 (0,30541)	0,00052±0,00018 x 0,00052±0,00019 (0,90487)

FONTE: os autores (2020).

NOTA: Pacientes x controles (p); células pintadas em ■ medida AEC > medida controle; células pintadas em ■ medida AEC < medida controle.

LEGENDA: FA – fração de anisotropia; DA – difusividade axial; DM – difusividade média; DR – difusividade radial; FAC – feixe angular do cingulo; FLI – fascículo longitudinal inferior; FLSp – parte parietal do fascículo longitudinal superior; FLSt – parte temporal do fascículo longitudinal superior; FMa – fôrceps maior; FMe – fôrceps menor; FC – feixe do cingulo; RTA – radiação talâmica anterior; TCE – trato corticoespinal; UNC – fascículo uncinado.

4 CONCLUSÕES

4.1 CONCLUSÃO GERAL

1 – Houve alterações nos parâmetros de tensor de difusão tanto para AEC 3 quanto para AEC 10, quando comparados com controles, sendo que estas foram mais presentes no primeiro grupo. Nenhum dos grupos apresentou alteração de fascículo angular do cíngulo e AEC 10 ainda não apresentou alteração de radiações talâmicas anteriores e trato corticoespinhal. A alteração inespecífica nos fórceps menores e sugestiva de acometimento na bainha de mielina em fascículos longitudinal superior e uncinado esquerdos foram comuns às duas AECs. O padrão de acometimento mais característico em ambas foi de alteração da mielina, sendo que AEC 3 ainda apresentou muitos tratos com alteração sugestiva de lesão axonal.

4.1 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

2 – O escore de gravidade (SARA) correlacionou-se com as alterações nos tratos corticoespinhais bilateralmente e no fascículo longitudinal superior parte temporal para AEC 3, mas em nenhum dos tratos para AEC 10.

3 – A alteração axonal do trato corticoespinhal direito se correlacionou com a duração doença, para AEC 3, e o feixe do cíngulo direito se correlacionou com a duração doença para AEC 10.

4 – Houve correlação entre lesões do fascículo longitudinal inferior esquerdo e CAGn para AEC 3, e do fascículo longitudinal superior na sua parte parietal, à esquerda, e ATTCTn para AEC 10, sendo mais evidente nesta última.

5 – O quadro clínico apresentou correlações mais evidentes para AEC 3 do que AEC 10. Apenas o fascículo longitudinal inferior correlacionou-se moderadamente com ataxia apendicular para AEC 10. Para AEC 3, a situação é mais difusa e exuberante, sendo encontradas correlações com o fascículo longitudinal superior (sinal de Collier, hiperreflexia e espasticidade), bem como com o fascículo longitudinal inferior (oftalmoplegia e espasticidade), o fórceps maior (ataxia axial), o fórceps menor (ataxia

apendicular), a radiação talâmica anterior (oftalmoplegia) e o fascículo do cíngulo (espasticidade).

REFERÊNCIAS

- ADANYEGUH, I. M. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Imaging biomarkers with high effect sizes. **NeuroImage. Clinical**, Holanda, v. 19, p. 858–867, 2018.
- AKBAR, U; ASHIZAWA, T. Ataxia. **Neurologic Clinics**, Estados Unidos da América, v. 33, n. 1, p. 225–248, 2015.
- ALEXANDER, A. L. et al. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. **Neurotherapeutics**, v. 4, n. 3, p. 316–329, 2007.
- ALEXANDER, A. L. et al. Characterization of Cerebral White Matter Properties Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging Stains. **Brain Connectivity**, Estados Unidos da América, v. 1, n. 6, p. 423–446, 2011.
- ALLMAN, J. M.; HAKEEM, A.; ERWIN, J. M.; NIMCHINSKY, E.; HOF, P. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, Estados Unidos da América, v. 935, p. 107–117, 2001.
- ALMEIDA, T. et al. Ancestral Origin of the ATTCT Repeat Expansion in Spinocerebellar Ataxia Type 10 (SCA10). **PLoS ONE**, Estados Unidos da América, v. 4, n. 2, p. e4553, 2009.
- ANDERSSON, J. L. R.; JENKINSON, M.; SMITH, S. **FMRIB technical report TR07JA1**: Non-linear optimization. Oxford, Reino Unido, 2007a.
- ANDERSSON, J. L. R.; JENKINSON, M.; SMITH, S. **FMRIB technical report TR07JA2**: Non-linear registration, aka Spatial normalization. Oxford, Reino Unido, 2007b.
- ARRUDA, W. O.; TEIVE, H. A. G. Ataxias cerebelares hereditárias: do martelo ao gen. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 55, n. 3B, p. 666–676, 1997.
- ARRUDA, W. O. et al. Cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. **Parkinsonism and Related Disorders**, Inglaterra, 2020a.
- ARRUDA, W. O. et al. Volumetric MRI changes in spinocerebellar ataxia (SCA3 and SCA10) patients. **Cerebellum**, Estados Unidos da América, 2020b.
- ASHIZAWA T. Chapter 32 – Spinocerebellar ataxia type 10. In: SUBRAMONY, S. H.; DÜRR, A (Ed.). **Handbook of Clinical Neurology**. 3rd ed. Elsevier, 2012. v. 103, p. 507–519.
- ASHIZAWA, T.; XIA, G. Ataxia. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, Minneapolis, Estados Unidos da América, v. 22, n. 4, p. 1208–1226, 2016.
- AVERILL, C. L. et al. Altered White Matter Diffusivity of the Cingulum Angular Bundle in Posttraumatic Stress Disorder. **Molecular Neuropsychiatry**, Suíça, v. 4, n. 2, p. 75–82, 2018.
- BALYIAN, V. et al. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. **World Journal of Radiology**, Estados Unidos da América, v. 8, n. 9, p. 785–798, 2016.
- BARSOTTINI, O. G. P. et al. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 72, n. 3, p. 232–240, 2014.

- BASSER, P. J.; MATTIELLO, J.; LEBIHAN, D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. **Biophysics Journal**. Estados Unidos da América, v. 66, n. 1, p. 259–267, 1994.
- BASSER, P. J.; PIERPAOLI, C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. **Magnetic Resonance in Medicine**, Estados Unidos da América, v. 39, n. 6, p. 928–934, 1998.
- BAUER, C. E. et al. Breastfeeding Duration Is Associated with Regional, but Not Global, Differences in White Matter Tracts. **Brain Science**, Suíça, v. 10, n. 1, 2019.
- BIAN, R. et al. White Matter Integrity Disruptions Correlate With Cognitive Impairments in Asthma. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, Estados Unidos da América, v. 48, p. 748–756, 2018.
- BIRD, T. D. **Hereditary Ataxia Overview**. 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301317>>. Acesso em: 19 out. 2019.
- BLOOM, J. S.; HYND, G. W. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? **Neuropsychology Review**, New York, Estados Unidos da América, v. 15, n. 2, p. 59–71, 2005.
- BOLLER, F.; SEGARRA, J. M. Spino-pontine degeneration. **European Neurology**, Suíça, v. 2, n. 6, p. 356–373, 1969.
- BRAGA-NETO, P. et al. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 68, n. 2, p. 228–230, 2010.
- BRAGA-NETO, P. et al. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease correlate with hypoperfusion of visual system areas. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 11, n. 4, p. 1037–1044, 2012a.
- BRAGA-NETO et al. Cognitive and olfactory deficits in Machado Joseph disease: A dopamine transporter study. **Parkinsonism and Related Disorders**, Reino Unido, v. 18, n. 7, p. 854–858, 2012b.
- BRAGA-NETO, P. et al. Current concepts in the treatment of hereditary ataxias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 74, n. 3, p. 244–252, 2016.
- BRAGA-NETO, P. et al. Dentatorubro-Pallidolusian Atrophy (DRPLA) among 700 Families with Ataxia in Brazil. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 16, n. 4, p. 812–816, 2017.
- BRUSCO, A. et al. Molecular Genetics of Hereditary Spinocerebellar Ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. **Archives of Neurology**, Chicago, Estados Unidos da América, v. 61, n. 5, p. 727–733, 2004.
- BUDDE, M. D.; XIE, M.; CROSS, A. H.; SONG, S.-K. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. **Journal of Neuroscience**, Estados Unidos da América, v. 29, n. 9, p. 2805–2813, 2009.
- BUIKJSEN, R. A. M.; TOONEN, L. J. A.; GARDINER, S. L.; VAN ROON-MOM, W. M. C. Genetics, Mechanisms, and Therapeutic Progress in Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias. **Neurotherapeutics**, Holanda, v. 16, n. 2, p. 263–286, 2019.

- BÜRK, K.; SKALEJ, M.; DICHGANS, J. Pontine MRI hyperintensities (“the cross sign”) are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). **Movement Disorders**, Estados Unidos da América, v. 16, n. 3, p. 535–535, 2001.
- CAMARGOS, S. T.; MARQUES-JR, W.; SANTOS, A. C. Brain stem and cerebellum volumetric analysis of Machado Joseph disease patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 69, n. 2b, p. 292–296, 2011.
- CAMPBELL, W. W. Chapter 43 – Cerebellar function. In: CAMPBELL, W. W. **DeJong’s. The Neurologic Examination**. 6. ed. Filadelfia, Estados Unidos da América: Lippincott Company, 2005. p. 427–439.
- CARROLL, L. S.; MASSEY, T. H.; WARDLE, M.; PEALL, K. J.. Dentatorubral-pallidolusian Atrophy: An Update. **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, Nova York, Estados Unidos da América, v. 8, n. 577, 12 p., 2018.
- CATANI, M.; JONES, D. K.; DONATO, R.; FFYTCHÉ, D. H. Occipito-temporal connections in the human brain. **Brain**, Londres, Inglaterra, v. 126, n. 9, p. 2093–2107, 2003.
- CHAN, J. L.; LIU, A. B. Anatomical correlates of alien hand syndromes. **Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology**, New York, Estados Unidos da América, v. 12, n. 3, p. 149–155, 1999.
- COENEN, V. A.; PANKSEPP, J.; HURWITZ, T. A.; URBACH, H.; MÄDLER, B. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, Estados Unidos da América, v. 24, n. 2, p. 223–236, 2012.
- 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**, Estados Unidos da América, v. 28, n. 7, p. 703–709, 1978.
- COUTINHO, P.; GUIMARÃES, A.; SCARAVILLI, F. The pathology of Machado-Joseph disease: report of a possible homozygous case. **Acta Neuropathologica**, Berlim, Alemanha, v. 58, n. 1, p. 48–54, 1982.
- COUTINHO, M. P. M. do A. **Doença de Machado-Joseph**: Tentativa de definição. 1992. 247 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 1992.
- COUTINHO, P. et al. Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia in Portugal: A Population-Based Prevalence Study. **JAMA Neurology**, Estados Unidos da América, v. 70, n. 6, p. 746–755, 2013.
- D’ABREU, A.; FRANÇA JR, M.; APPENZELLER, S.; LOPES-CENDES, I.; CENDES, F. Axonal Dysfunction in the Deep White Matter in Machado-Joseph Disease. **Journal of Neuroimaging**, Estados Unidos da América, v. 19, n. 1, p. 9–12, 2009.
- DALE, A. M.; FISCHL, B.; SERENO, M. I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 9, n. 2, p. 179–194, 1999.
- DAYAN, M.; OLIVITO, G.; MOLINARI, M.; CERCIGNANI, M.; BOZZALI, M.; LEGGIO, M. Impact of cerebellar atrophy on cortical gray matter and cerebellar

- peduncles as assessed by voxel-based morphometry and high angular resolution diffusion imaging. **Functional Neurology**, Itália, v. 31, n. 4, p. 239–248, 2016.
- DE CASTILHOS, R. M. et al. Spinocerebellar ataxias in Brazil: frequencies and modulating effects of related genes. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 13, n. 1, p. 17–28, 2014.
- DE SCHOTTEN, M. T. et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. **Nature Neuroscience**, Estados Unidos da América, v. 14, n. 10, p. 1245–1246, 2011.
- DEISTUNG, A. et al. Structural and Functional Magnetic Resonance Imaging of the Cerebellum: Considerations for Assessing Cerebellar Ataxias. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 15, n. 1, p. 21–25, 2016.
- DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006.
- DÖHLINGER, S.; HAUSER, T. K.; BORKER, T. J.; LUFT, A. R.; SCHULZ, J. B. Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. **The Cerebellum**, Reino Unido, v. 7, n. 2, p. 204–214, 2008.
- DÜRR, A. et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: Clinical, molecular, and neuropathological features. **Annals of Neurology**, Estados Unidos da América, v. 39, n. 4, p. 490–499, 1996.
- ETCHEBEHERE, E. C. et al. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. **Archives of Neurology**, Chicago, Estados Unidos da América, v. 58, n. 8, p. 1257–1263, 2001.
- EZZATI, A.; KATZ, M. J.; LIPTON, M. L.; ZIMMERMAN, M. E.; LIPTON, R. B. Hippocampal volume and cingulum bundle fractional anisotropy are independently associated with verbal memory in older adults. **Brain Imaging and Behavior**, Estados Unidos da América, v. 10, n. 3, p. 652–659, 2016.
- FARRAR, M. A.; VUCIC, S.; NICHOLSON, G.; KIERNAN, M. C. Motor cortical dysfunction develops in Spinocerebellar Ataxia type 3. **Clinical Neurophysiology**, Holanda, v. 127, n. 11, p. 3418–3424, 2016.
- FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 20, p. 11050–11055, 2000.
- FISCHL, B. et al. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 9, n. 2, p. 195–207, 1999a.
- FISCHL, B. et al. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. **Human Brain Mapping**, Estados Unidos da América, v. 8, n. 4, p. 272–284, 1999b.
- FISCHL, B. et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. **Neuron**, Estados Unidos da América, v. 33, n. 3, p. 341–355, 2002.
- FISCHL, B. et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 23, S. 1, p. S69–84, 2004a.

- FISCHL, B. et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cerebral Cortex**, Estados Unidos da América, v. 14, n. 1, p. 11–22, 2004b.
- GOBBI, C. et al. Forceps minor damage and co-occurrence of depression and fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Inglaterra, v. 20, n. 12, p. 1633–1640, 2014.
- GOVEAS, J. et al. Diffusion-MRI in neurodegenerative disorders. **Magnetic Resonance Imaging**, Holanda, v. 33, n. 7, p. 853–876, 2015.
- GROISS, S. J.; UGAWA, Y. Cerebellar stimulation in ataxia. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 11, n. 2, p. 440–442, 2012.
- GUIMARÃES, R. P. et al. A Multimodal Evaluation of Microstructural White Matter Damage in Spinocerebellar Ataxia Type 3. **Movement Disorders**, Estados Unidos da América, v. 28, n. 8, p. 1125–1132, 2013.
- HALLETT, M. Chapter 22 – Ataxia. Pathophysiology and clinical syndromes. In: FAHN, S.; JANKOVIC, J. **Principles and Practice of Movement Disorders**. 1st. ed., Londres, Inglaterra: Churchill Livingstone Elsevier, 2007. p. 541–551.
- HAN, X., et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 32, n. 1, p. 180–194, 2006.
- HARA, D.; MAKI, F.; TANAKA, S.; SASAKI, R.; HASEGAWA, Y. MRI-based cerebellar volume measurements correlate with the International Cooperative Ataxia Rating Scale score in patients with spinocerebellar degeneration or multiple system atrophy. **Cerebellum & Ataxias**, Reino Unido, v. 3, n. 1, p. 14, 2016.
- HARDING, A. E. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. **The Lancet**, Londres, Inglaterra, v. 321, n. 8334, p. 1151–1155, 1983.
- HAYASHI, M.; KOBAYASHI, K.; FURUTA, H. Immunohistochemical study of neuronal intranuclear and cytoplasmic inclusions in Machado–Joseph disease. **Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Australia, v. 57, p. 205–213, 2005.
- HEKMAN, K. E.; GOMEZ, C. M. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: Emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Reino Unido, v. 86, n. 5, p. 554–561, 2015.
- HERBET, G.; ZEMMOURA, I.; DUFFAU, H. Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses. **Frontiers in Neuroanatomy**, Suíça, v. 12, p. 77, 2018.
- HERNANDEZ-CASTILLO, C. R. et al. Extensive cerebellar and thalamic degeneration in spinocerebellar ataxia type 10. **Parkinsonism and Related Disorders**, Inglaterra, v. 66, p. 182–188, 2019.
- HIRAYAMA, K. et al. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. **Acta Neurologica Scandinavica**, Reino Unido, v. 153, p. 1–22, 1994.
- HORIMOTO, Y. et al. Brainstem in Machado–Joseph disease: atrophy or small size? **European Journal of Neurology**, Reino Unido, v. 15, n. 1, p. 102–105, 2008.
- HUANG, S. R. et al. CAG repeat length does not associate with the rate of cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia type 3. **NeuroImage. Clinical**, Holanda, v. 13, p. 97–105, 2017.

- IGARASHI, S. et al. Intergenerational instability of the CAG repeat of the gene for Machado-Joseph disease (MJD1) is affected by the genotype of the normal chromosome: implications for the molecular mechanisms of the instability of the CAG repeat. **Human Molecular Genetics**, Reino Unido, v. 5, n. 7, p. 923–32, 1996.
- JACOBI, H. et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6: The clinical spectrum of ataxia and morphometric brainstem and cerebellar findings. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 11, n. 1, p. 155–166, 2012.
- JAO, C.-W. et al. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging for Differentiating Multiple System Atrophy Cerebellar Type and Spinocerebellar Ataxia Type 3. **Brain Sciences**, Suíça, v. 9, n. 12, p. E354, 2019.
- JARDIM, L. B.; PEREIRA, M. L.; SILVEIRA, I.; FERRO, A.; SEQUEIROS, J.; GIUGLIANI, R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG)_n. **Archives of Neurology**, Chicago, Estados Unidos da América, v. 58, n. 6, p. 899–904, 2001.
- JELLISON, B. J.; FIELD, A. S.; MEDOW, J.; LAZAR, M.; SALAMAT, M. S.; ALEXANDER, A. L. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. **American Journal of Neuroradiology**, Estados Unidos da América, v. 25, n. 3, p. 356–369, 2004.
- JOVICICH, J., et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 30, p. 436–443, 2006.
- KANG, J. S.; KLEIN, J. C.; BAUDREXEL, S.; DEICHMANN, R.; NOLTE, D.; HILKER, R. White matter damage is related to ataxia severity in SCA3. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 2, p. 291–299, 2014.
- KAWAGUCHI, Y. et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. **Nature Genetics**, Estados Unidos da América, v. 8, n. 3, p. 221–228, 1994.
- KIELING, C.; PRESTES, P. R.; SARAIVA-PEREIRA, M. L.; JARDIM, L. B. Survival estimates for patients with Machado–Joseph disease (SCA3). **Clinical Genetics**, Singapura, v. 72, n. 6, p. 543–545, 2007.
- KLOCKGETHER, T. Ataxias. **Parkinsonism and Related Disorders**, Amsterdam, Holanda, v. 13, s. 3, p. S391–S394, 2007.
- KLOCKGETHER, T. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. **Brain**, Reino Unido, v. 121, n. 9, p. 1687–1693, 1998.
- KLOCKGETHER, T; PAULSON, H. Milestones in ataxia. **Movement Disorders**, Estados Unidos da América, v. 26, n. 6, p. 1134–1141, 2011.
- LIMA, L.; COUTINHO, P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese Family. **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 30, n. 3, p. 319–322, 1980.
- LOPES, T. M. et al. Widespread neuronal damage and cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. **Journal of Neurology**, Alemanha, v. 260, n. 9, p. 2370–2379, 2013.

- LOPES-CENDES, I. et al. Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA1, SCA2, MJD/SCA3 and DRPLA) in a large group of Brazilian patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 55, n. 3B, p. 519–529, 1997.
- LUKAS, C. et al. Dissociation of grey and white matter reduction in spinocerebellar ataxia type 3 and 6: A voxel-based morphometry study. **Neuroscience Letters**, Holanda, v. 408, n. 3, p. 230–235, 2006.
- LUKAS, C. et al. Spinal cord atrophy in spinocerebellar ataxia type 3 and 6. Impact on clinical disability. **Journal of Neurology**, Alemanha, v. 255, n. 8, p. 1244–1249, 2008.
- LUNVEN, M. et al. White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. **Brain**, Londres, Inglaterra, v. 138, n. 3, p. 746–760, 2015.
- MADHAVAN, K. M.; MCQUEENY, T.; HOWE, S. R.; SHEAR, P.; SZAFIARSKI, J. Superior longitudinal fasciculus and language functioning in healthy aging. **Brain Research**, Holanda, v. 1562, p. 11–22, 2014.
- MAMAH, D. et al. Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. **Psychiatry Research**, Holanda, v. 183, n. 2, p. 144–150, 2010.
- MAMIYA, P. C.; RICHARDS, T. L.; KUHL, P. K. Right Forceps Minor and Anterior Thalamic Radiation Predict Executive Function Skills in Young Bilingual Adults. **Frontiers in psychology**, Suíça, v. 9, p. 118, 2018.
- MARUFF, P.; TYLER, P.; BURT, T.; CURRIE, B.; BURNS, C.; CURRIE, J. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. **Annals of Neurology**, Estados Unidos da América, v. 40, n. 3, p. 421–427, 1996.
- MARUYAMA, H. et al. Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. **Human Molecular Genetics**, Reino Unido, v. 4, n. 5, p. 807–812, 1995.
- MATSUMURA, R. et al. The relationship between trinucleotide repeat length and phenotypic variation in Machado-Joseph disease. **Journal of the Neurological Sciences**, Holanda, v. 139, n. 1, p. 52–57, 1996.
- MATSUURA, T. et al. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. **Nature Genetics**, Estados Unidos da América, v. 26, n. 2, p. 191–194, 2000.
- MCFARLAND, K. N. et al. Paradoxical effects of repeat interruptions on spinocerebellar ataxia type 10 expansions and repeat instability. **European Journal of Human Genetics**, Reino Unido, v. 21, n. 11, p. 1272–1276, 2013a.
- MCFARLAND, K. N. et al. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. **Neurogenetics**, Berlim, Alemanha, v. 15, n. 1, p. 59–64, 2013b.
- MCFARLAND, K. N. et al. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. **Neurogenetics**, Berlim, Alemanha, v. 15, n. 1, p. 59–64, 2014.
- MEIRA A. T. et al. Neuroradiological Findings in the Spinocerebellar Ataxias. **Tremor Other Hyperkinetic Movements**, New York, Estados Unidos da América, v. 9, 8 p., 2019.

- MEIRA, A. T.; PEDROSO, J. L.; BOLLER, F.; FRANKLIN, G. L.; BARSOTTINI, O. G. P.; TEIVE, H. A. G. Reconstructing the history of Machado-Joseph disease. **European Neurology**, submetido à publicação.
- MORI, S.; VAN ZIIL, P. C. M. Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. **NMR Biomedicine**, v. 15, n. 7, p. 468–480, 2002.
- MORO, A.; MUNHOZ, R. P.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; TEIVE, H. A. G. Clinical relevance of “bulging eyes” for the differential diagnosis of spinocerebellar ataxias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 71, n. 7, p. 428–430, 2013a.
- MORO, A. et al. Acute onset of cerebellar ataxia in a spinocerebellar ataxia type 10 patient after use of steroids. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 71, n. 1, p. 66–66, 2013b.
- MORO, A. et al. Spinocerebellar ataxia type 3: subphenotypes in a cohort of brazilian patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 72, n. 9, p. 659–662, 2014.
- MORO, A.; MUNHOZ, R. P.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; MOSCOVICH, M.; TEIVE, H. A. G. Nonmotor Symptoms in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 10. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 16, n. 5–6, p. 938–944, 2017.
- MUKAKA, M. M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal**, Malawi, v. 24, n. 3, p. 69–71, 2012.
- MUKHERJEE, P.; BERMAN, J. I.; CHUNG, S. W.; HESS, C. P.; HENRY, R. G. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings. **American Journal of Neuroradiology**, Estados Unidos da América, v. 29, n. 4, p. 632–641, 2008.
- MUMMERY, C. J.; PATTERSON, K.; WISE, R. J.; VANDENBERGHE, R.; PRICE, C. J.; HODGES, J. R. Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. **Brain**, Londres, Inglaterra, v. 122, n. 1, p. 61–73, 1999.
- NAKANO, K. K.; DAWSON, D. M.; SPENCE, A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 22, n. 1, p. 49–55, 1972.
- NÉMETH, A. H. et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. **Brain**, Reino Unido, v. 136, n. 10, p. 3106–3118, 2013.
- OISHI, K.; FARIA, A.; HSU, J.; TIPPETT, D.; MORI, S.; HILLIS, A. E. The critical role of the right uncinate fasciculus in emotional empathy. **Annals of Neurology**, Estados Unidos da América, v. 77, n. 1, p. 68–74, 2015.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)**. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) & National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 1999. Disponível em: <<https://www.omim.org/>>. Acesso em: 01 mar. 2020.
- ONO, S. E., et al. X-linked adrenoleukodystrophy: correlation between Loes score and diffusion tensor imaging parameters. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, Brasil, v. 47, n. 6, p. 342–349, 2014.

- PADIATH, Q. S.; SRIVASTAVA, A. K.; ROY, S.; JAIN, S.; BRAHMACHARI, S. K. Identification of a novel 45 repeat unstable allele associated with a disease phenotype at the MJD1/SCA3 locus. **American Journal of Medical Genetics**, Estados Unidos da América, v. 133, n. 1, p. 124–126, 2005.
- PAPAGNO, C. et al. What is the role of the uncinata fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. **Brain**, Londres, Inglaterra, v. 134, n. 2, p. 405–415, 2011.
- PAULSON, H. L. The Spinocerebellar Ataxias. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, Estados Unidos da América, v. 29, n. 3, p. 227–237, 2009.
- PAULSON, H. L. Chapter 27 – Machado – Joseph disease / spinocerebellar ataxia type 3. In: SUBRAMONY, S. H.; DÜRR, A (Ed.). **Handbook of Clinical Neurology**. 3rd ed. Elsevier, 2012. v. 103, p. 437–449.
- PAUS, T. Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. **Nature Reviews Neuroscience**, Londres, Inglaterra, v. 2, n. 6, p. 417–424, 2001.
- PEDROSO, J. L. et al. Sleep disorders in cerebellar ataxias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 69, n. 2A, p. 253–257, 2011.
- PEDROSO, J. L.; BRAGA-NETO, P.; RADVANY, J.; BARSOTTINI, O. G. Machado-Joseph disease in Brazil: from the first descriptions to the emergence as the most common spinocerebellar ataxia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 70, n. 8, p. 630–632, 2012.
- PEDROSO, J. L. et al. Nonmotor and extracerebellar features in Machado-Joseph disease: A review. **Movement Disorders**, Estados Unidos da América, v. 28, n. 9, p. 1200–1208, 2013.
- PENG, H. et al. Gene-Related Cerebellar Neurodegeneration in SCA3/MJD: A Case-Controlled Imaging-Genetic Study. **Frontiers in Neurology**, Suíça, v. 10, p. E1025, 2019.
- PERUCCA, G. et al. Role of neuroimaging in the diagnosis of hereditary cerebellar ataxias in childhood. **Journal of Neuroradiology**, França, v. 43, n. 3, p. 176–185, 2016.
- POLAT, G. Evaluation of relationship between middle cerebellar peduncle asymmetry and dominant hand by diffusion tensor imaging. **Folia Morphologica (Warsz)**, Polônia, v. 78, n. 3, p. 481–486, 2019.
- PULST, S. M. Introduction to medical genetics and methods of DNA testing. In: PULST, S. M. (Ed.). **Genetics of Movement Disorders**, Orlando: Academic Press, 2003. p. 01–18.
- RASMUSSEN, A. et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. **Annals of Neurology**, Estados Unidos da América, v. 50, n. 2, p. 234–239, 2001.
- REUTER, M.; FISCHL, B. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 57, n. 1, p. 19–21, 2011.
- REUTER, M.; ROSAS, H. D.; FISCHL, B. Highly Accurate Inverse Consistent Registration: A Robust Approach. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 53, n. 4, p. 1181–1196, 2010.

- REUTER, M.; SCHMANSKY, N. J.; ROSAS, H. D.; FISCHL, B. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Longitudinal Image Analysis. **Neuroimage**, Estados Unidos da América, v. 61, n. 4, p. 1402–1418, 2012.
- REZENDE, T. J. R. et al. Structural signature of SCA3: From presymptomatic to late disease stages. **Annals of Neurology**, Estados Unidos da América, v. 84, n. 3, p. 401–408, 2018.
- RIESS, O.; RÜB, U.; PASTORE, A.; BAUER, P.; SCHÖLS, L. SCA3: Neurological features, pathogenesis and animal models. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 7, n. 2, p. 125–137, 2008.
- RIVEROL, M. et al. Forceps minor region signal abnormality "ears of the lynx": an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the spatacsin gene (SPG11) on chromosome 15. **Journal of neuroimaging**, Estados Unidos da América, v. 19, n. 1, p. 52–60, 2009.
- ROMANUL, F. C. A.; FOWLER, H. L.; RADVANY, J.; FELDMAN, R. G.; FEINGOLD, M. Azorean Disease of the Nervous System. **New England Journal of Medicine**, Estados Unidos da América, v. 296, n. 26, p. 1505–1508, 1977.
- 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**, Estados Unidos da América, v. 26, n. 8, p. 703–714, 1976.
- ROSENBERG, R. N.; NYHAN, W. L.; COUTINHO, P.; BAY, C. Joseph's disease: an autosomal dominant neurological disease in the Portuguese of the United States and the Azores Islands. **Advances in Neurology**, Estados Unidos da América, v. 21, p. 33–57, 1978.
- RUANO, L.; MELO, C.; SILVA, M. C.; COUTINHO, P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. **Neuroepidemiology**, Suíça, v. 42, n. 3, p. 174–183, 2014.
- RÜB, U.; BRUNT, E. R.; DELLER, T. New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado–Joseph disease). **Current Opinion in Neurology**, Reino Unido, v. 21, n. 2, p. 111–116, 2008.
- SAKAKIBARA, R. et al. Genetic Screening for Spinocerebellar Ataxia Genes in a Japanese Single-Hospital Cohort. **Journal of Movement Disorders**, Seul, v. 10, n. 3, p. 116–122, 2017.
- SALEEM, Q. et al. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. **Human Genetics**, Berlim, Alemanha v. 106, n. 2, p. 179–187, 2000.
- SARVA, H.; SHANKER, V. L. Treatment Options in Degenerative Cerebellar Ataxia: A Systematic Review. **Movement Disorders in Clinical Practice**, Estados Unidos da América, v. 1, n. 4, p. 291–298, 2014.
- SCHMIDT, T. et al. An Isoform of Ataxin-3 Accumulates in the Nucleus of Neuronal Cells in Affected Brain Regions of SCA3 Patients. **Brain Pathology**, Reino Unido, v. 8, n. 4, p. 669–679, 1998.
- SCHMITZ-HÜBSCH, T. et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: A study in 156 spinocerebellar ataxia patients. **Movement Disorders**, Estados Unidos da América, v. 21, n. 5, p. 699–704, 2006.

- SCHÖLS, L.; AMOIRIDIS, G.; EPPLEN, J. T.; LANGKAFEL, M.; PRZUNTEK, H.; RIESS, O. Relations between genotype and phenotype in German patients with the Machado-Joseph disease mutation. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Reino Unido, v. 61, n. 5, p. 466–470, 1996.
- SCHÖLS, L.; HAAN, J.; RIESS, O.; AMOIRIDIS, G.; PRZUNTEK, H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 51, n. 6, p. 1603–1607, 1998.
- SCHÖLS, L.; BAUER, P.; SCHMIDT, T.; SCHULTE, T.; RIESS, O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. **Lancet Neurology**, Reino Unido, v. 3, n. 5, p. 291–294, 2004.
- SCHWENKREIS, P. et al. Motor cortex activation by transcranial magnetic stimulation in ataxia patients depends on the genetic defect. **Brain**, Reino Unido, v. 125, n. 2, p. 301–309, 2002.
- SEGONNE, F. et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. **Neuroimage** v. 22, n. 3, p. 1060–1075, 2004.
- SEGONNE, F.; PACHECO, J.; FISCHL, B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 26, n. 4, p. 518–529, 2007.
- SEIDEL, K. et al. Axonal inclusions in Spinocerebellar Ataxia type 3. **Acta Neuropathologica**, Alemanha, v. 120, n. 4, p. 449–460, 2010.
- SEIDEL, K.; SISWANTO, S.; BRUNT, E. R. P.; DEN DUNNEN, W.; KORF, H.-W.; RÜB, U. Brain pathology of spinocerebellar ataxias. **Acta Neuropathologica**, Alemanha, v. 124, n. 1, p. 1–21, 2012.
- SEIZEUR, R.; MAGRO, E.; PRIMA, S.; WIEST-DAESSLÉ, N.; MAUMET, C.; MORANDI, X. Corticospinal tract asymmetry and handedness in right- and left-handers by diffusion tensor tractography. **Surgical and radiologic anatomy**, Alemanha, v. 36, n. 2, p. 111–124, 2014.
- SEQUEIROS, J.; COUTINHO, P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. **Advances in Neurology**, Estados Unidos da América, v. 61, p. 139–153, 1993.
- SILVEIRA, I. et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)_n allele at the SCA17 locus. **Archives of Neurology**, Chicago, Estados Unidos da América, v. 59, n. 4, p. 623–629, 2002.
- SLED, J. G.; ZIJDENBOS, A. P.; EVANS, A. C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 17, n. 1, p. 87–97, 1998.
- SONG, S.-K.; SUN, S. W.; RAMSBOTTOM, M. J.; CHANG, C.; RUSSEL, J.; CROSS, A. H. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. **NeuroImage**, Estados Unidos da América, v. 17, n. 3, p. 1429–1436, 2002.
- SONG, S.-K. et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. **NeuroImage**, Estados Unidos da América, v. 26, n. 1, p. 132–140, 2005.

- STEFANESCU, M. R. et al. Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in SCA3, SCA6 and Friedreich's ataxia. **Brain**, Reino Unido, v. 138, n. 5, p. 1182–1197, 2015.
- STOICA, T.; KNIGHT, L. K.; NAAZ, F.; RAMIC, M.; DEPUE, B. E. Cortical morphometry and structural connectivity relate to executive function and estradiol level in healthy adolescents. **Brain and Behavior**, Estados Unidos da América, v. 9, n. 12, p. e1413, 2019.
- STRACHAN, T.; READ, A. Chapter 3. Genes in Pedigrees and Populations. In: STRACHAN, T.; READ, A. **Human Molecular Genetics**. 4th ed. Garland Science, 2011. p. 61–90.
- 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**, Berlim, Alemanha, v. 85, n. 3, p. 341–344, 1993.
- SUN, S. W.; LIANG, H. F.; LE, T. Q.; ARMSTRONG, R. C.; CROSS, A. H.; SONG, S. K. Differential sensitivity of in vivo and ex vivo diffusion tensor imaging to evolving optic nerve injury in mice with retinal ischemia. **NeuroImage**, Estados Unidos da América, v. 32, n. 3, p. 1195–1204, 2006.
- SUN, Y. M.; LU, C.; WU, Z. Y. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype – a review. **Clinical Genetics**, Reino Unido, v. 90, n. 4, p. 305–314, 2016.
- SYMMS, M. A review of structural magnetic resonance neuroimaging. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, Grécia, v. 75, n. 9, p. 1235–1244, 2004.
- TANG, B. et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. **Archives of Neurology**, Chicago, Estados Unidos da América, v. 57, n. 4, p. 540–544, 2000.
- TEIVE, H. A. G. Spinocerebellar ataxias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 67, n. 4, p. 1133–1142, 2009.
- TEIVE, H. A. G.; ARRUDA, W. O. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias. **Dementia & Neuropsychologia**, Brasil, v. 3, n. 3, p. 180–187, 2009.
- TEIVE, H. A. G.; ARRUDA, W. O.; RASKIN, S.; ASHIZAWA, T.; WERNECK, L. C. The history of spinocerebellar ataxia type 10 in Brazil: Travels of a gene. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 65, n. 4 A, p. 965–968, 2007.
- TEIVE, H. A. G.; ASHIZAWA, T. Primary and secondary ataxias. **Current Opinion in Neurology**, Reino Unido, v. 28, n. 4, p. 413–422, 2015.
- TEIVE, H. A. G.; MEIRA, A. T.; CAMARGO, C. H. F.; MUNHOZ, R. P. The Geographic Diversity of Spinocerebellar Ataxias (SCAs) in the Americas: A Systematic Review. **Movement Disorders**, Estados Unidos da América, v. 6, n. 7, p. 531–540, 2019.
- TEIVE, H. A. G.; MUNHOZ, R. P.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10: disproportionate cerebellar symptoms among at-risk subjects induced by small amounts of alcohol. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, Brasil, v. 69, n. 5, p. 841–841, 2011.

- TEIVE, H. A. G. et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 63, n. 8, p. 1509–1512, 2004.
- TEIVE, H. A. G. et al. Spinocerebellar ataxia type 10: Frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. **Movement Disorders**, Estados Unidos da América, v. 25, n. 16, p. 2875–2878, 2010.
- TEIVE, H. A. G. et al. Symptom onset of spinocerebellar ataxia type 10 in pregnancy and puerperium. **Journal of Clinical Neuroscience**, Holanda, v. 18, n. 3, p. 437–438, 2011.
- TEIVE, H. A. G. et al. Spinocerebellar ataxias – genotype-phenotype correlations in 104 Brazilian families. **Clinics**, São Paulo, Brasil, v. 67, n. 5, p. 443–449, 2012.
- TENSINI, F. S.; SATO, M. T.; SHIOKAWA, N.; ASHIZAWA, T.; TEIVE, H. A. G. A Comparative Optical Coherence Tomography Study of Spinocerebellar Ataxia Types 3 and 10. **Cerebellum**, Reino Unido, v. 16, n. 4, p. 797–801, 2017.
- TERAJIMA, K.; MATSUZAWA, H.; SHIMOHATA, T.; AKAZAWA, K.; NISHIZAWA, M.; NAKADA, T. Tract-by-tract morphometric and diffusivity analysis in vivo of spinocerebellar degeneration. **Journal of Neuroimaging**, Estados Unidos da América, v. 19, n. 3, p. 220–226, 2009.
- THOMPSON, P. D. Frontal lobe ataxia. In: SUBRAMONY, S. H.; DÜRR, A. (Ed.) **Handbook of Clinical Neurology**, 3rd ed. Elsevier, 2012. v. 103, p. 619–622.
- VAN ALFEN, N. et al. Intermediate CAG repeat lengths (53,54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. **Annals of Neurology**, Estados Unidos da América, v. 49, n. 6, p. 805–807, 2001.
- VON DER HEIDE, R. J.; SKIPPER, L. M.; KLOBUSICKY, E.; OLSON, I. R. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. **Brain**, Londres, Inglaterra, v. 136, n. 6, p. 1692–1707, 2013.
- WAKAMIYA, M. et al. The role of ataxin 10 in the pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 10. **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 67, n. 4, p. 607–613, 2006.
- WANG, Y. et al. Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic. **Journal of the Neurological Sciences**, Holanda, v. 285, n. 1–2, p. 121–124, 2009.
- WESSA, P. **Spearman Rank Correlation - Free Statistics and Forecasting Software (Calculators) v.1.2.1**. 2017.
- WEXLER, E.; FOGEL, B. L. New-onset Psychosis in a patient with spinocerebellar ataxia type 10. **American Journal of Psychiatry**, Estados Unidos da América, v. 168, n. 12, p. 1339–1340, 2011.
- WOODS, B. T.; SCHAUMBURG, H. H. Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. **Journal of the Neurological Sciences**, Holanda, v. 17, n. 2, p. 149–166, 1972.
- XIA, G. et al. Purkinje cell loss is the major brain pathology of spinocerebellar ataxia type 10. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Reino Unido, v. 84, n. 12, p. 1409–1411, 2013.
- YEN, T. C.; MCFARLAND, K. N.; WANG, K.; SARKAR, P. S.; YACHNIS, A. T.; ASHIZAWA, T. Dopamine Transporter Concentration Is Reduced in Asymptomatic

Machado-Joseph Disease Gene Carriers. **Journal of Nuclear Medicine**, Chicago, Estados Unidos da América, v. 43, n. 2, p. 153–159, 2002.

YENDIKI, A. et al. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. **Frontiers in Neuroinformatics**, Suíça, v. 5, 23 p., 2011.

ZAGO, L.; PETIT, L.; TURBELIN, M. R.; ANDERSSON, F.; VIGNEAU, M.; TZOURIO-MAZOYER, N. How verbal and spatial manipulation networks contribute to calculation: an fMRI study. **Neuropsychologia**, Inglaterra, v. 46, n. 9, p. 2403–2414, 2008.

ZAREI, M. et al. Regional White Matter Integrity Differentiates Between Vascular Dementia and Alzheimer Disease. **Stroke**, Estados Unidos da América, v. 40, n. 3, p. 773-779, 2009.

ZESIEWICZ, T. A. et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia. **Neurology**, Estados Unidos da América, v. 90, n. 10, p. 464–471, 2018.

ZONTA, M. B. et al. Progression of ataxia in different types of SCAs: understanding the natural history of SCA2, SCA3 and SCA10 through clinical scales. Submetido para publicação.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Análise de parâmetros de tensor de difusão por ressonância magnética em pacientes com ataxias espinocerebelares tipos 3 e 10”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços importantes em todas as áreas, por isso a sua participação neste estudo é fundamental.

a) O objetivo desta pesquisa é fazer um estudo do seu DNA. O DNA é um composto orgânico cujas moléculas contêm instruções genéticas que coordenam o funcionamento e desenvolvimento de todos os seres vivos. Os segmentos do DNA que contêm informações genéticas são chamados de genes. Dessa forma, com esse estudo buscamos analisar um determinado segmento de DNA e comparar esse resultado com o da população normal, a fim de relacionar os seus sintomas com a mutação encontrada. Ao mesmo tempo pretende organizar uma biblioteca de DNA (banco de DNA), que poderá ser utilizado no futuro, caso não seja encontrada no momento uma alteração no seu exame; isso possibilita novos testes à medida que a ciência for se desenvolvendo. Possivelmente no futuro deverá existir um tratamento para cada tipo de ataxia e é necessário conhecermos exatamente o tipo que você é portador.

b) O senhor (a) também será convidado a realizar um exame de imagem, chamado ressonância magnética. Este exame é importante na avaliação do seu tipo de ataxia. Com esta imagem também iremos realizar pesquisas, dentre as quais medir alguns dados e comparar com dados do quadro clínico e genéticos.

c) Caso o senhor (a) participe da pesquisa, será necessário apenas estar no local das atividades, nas dependências do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em data e horário pré-determinados. Para que o senhor (a) seja elegível para estudo deverá ser portador de uma ataxia cerebelar progressiva comprovada por história clínica e exame neurológico, ter investigação neurológica e por neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) negativa (normal) para outras causas de ataxia, devendo ser excluídas as doenças tóxico-infecciosas que determinem sintomas semelhantes.

d) Para tanto, o senhor (a) deverá estar presente no ambulatório de distúrbios do movimento, no 6º andar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Rua General Carneiro, 181, CEP: 80.060-900, Curitiba-PR) para realização das avaliações, durante 1 dia da semana, sendo a duração dos procedimentos de aproximadamente 60 minutos. Após concordar em participar voluntariamente do estudo e ter assinado este termo de consentimento livre e esclarecido, será submetido aos seguintes procedimentos:

1. Inicialmente será realizada uma avaliação clínica com exame neurológico por um dos pesquisadores envolvidos, com registro de seus dados.

2. Investigação laboratorial para afastar outras doenças que podem simular ataxia cerebelar degenerativa, como exames de sangue rotineiros, neuroimagem, líquido cefalorraquidiano ou testes eletrofisiológicos, dependendo dos dados colhidos na avaliação clínica.

3. Em seguida serão colhidos 20 ml (centímetros cúbicos) de sangue, que será propriamente identificado para controle de laboratório.

4. Dependendo dos dados colhidos na avaliação clínica, poderá ser realizada biópsia de pele, de aproximadamente 2x2mm.

5. Esse sangue será enviado ao Laboratório de Biologia Molecular da Neurologia, bem como ao Laboratório Genética, de onde será extraído o seu DNA.

6. O DNA será armazenado em freezer com a devida identificação.

7. O DNA será enviado para Instituições parceiras (Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies – UCL Institute of Neurology and Department of Neurology - University of Florida).

8. Serão feitas amplificações e classificação de segmentos do DNA que interessam ao estudo, através de métodos de laboratório específicos para as diversas ataxias cerebelares degenerativas.

9. O restante do DNA será armazenado para futuras análises e pesquisas, pois eventualmente é possível que nenhuma das ataxias testadas no momento seja positiva e o senhor (a) possua uma forma diferente ainda não descrita. Acompanhando a literatura, conforme forem sendo descritas novas formas de ataxia, será feito o teste em seu material.

e) RISCOS E DESCONFORTOS: É possível que o senhor (a) experimente algum desconforto da picada da agulha para retirada de sangue, porém, este será realizado com técnicas padrões e com material estéril. Se for necessário realizar a biópsia de pele, de acordo com a avaliação clínica, esta será feita por meio de punch, que consiste em retirar um pequeno fragmento de pele, de aproximadamente 2mm, com material estéril apropriado; este procedimento poderá gerar um leve desconforto da pressão do material que possui a extremidade cortante.

f) Não existem riscos físicos ou complicações secundárias à retirada de sangue ou biópsia de pele e à participação neste estudo. Se durante as avaliações houver necessidade de algum cuidado específico à sua saúde, relacionado ao estudo ele será encaminhado ao Hospital das Clínicas, no município de Curitiba, onde qualquer problema decorrente deste estudo será tratado e os custos referentes ao tratamento serão de responsabilidade dos pesquisadores envolvidos neste estudo.

g) Os BENEFÍCIOS esperados são: saber com segurança o tipo de ataxia da qual o senhor (a) é portador, conhecer a incidência desta doença na população Brasileira, bem como eventualmente ajudar na elucidação do mecanismo de produção dos sintomas e talvez no desenvolvimento de um tratamento no futuro. Cumpre salientar que nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado deste teste, mesmo que seja encontrada uma alteração, pois essas doenças genéticas ainda não possuem tratamento. Porém, você estará contribuindo para o avanço científico.

h) Você poderá entrar em contato com os pesquisadores envolvidos, Alex Tiburtino Meira, Hélio Afonso Ghizoni Teive e Walter Oleschko Arruda no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Rua General Carneiro, 181, CEP: 80060-900, Curitiba, Paraná, ou pelos telefones 3360-1800, Ramal 6261 ou 6154, ou através do celular 9720-9695, no horário das 8:00-12:00h ou 13:00-17:00h. Assim você poderá esclarecer eventuais dúvidas a respeito desta pesquisa.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-1896 ou 3360-1865 ou e-mail: cometica.saude@ufpr.br.

i) Todos os procedimentos de avaliação serão realizados pelos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Adriana Moro, Walter Oleschko Arruda, Simone Karuta, Mariana Moscovich e supervisionados pelo pesquisador orientador, Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive.

j) Estão garantidas todas as informações e esclarecimentos que o senhor (a) queira, sobre a metodologia, antes, durante e depois do estudo.

k) A sua participação neste estudo é voluntária. Contudo, se houver desistência da pesquisa, o senhor (a) poderá solicitar de volta o termo de consentimento livre esclarecido assinado.

l) As informações relacionadas ao estudo poderão ser acessadas pelos pesquisadores e pelas autoridades legais. No entanto, será garantida a confidencialidade dos sujeitos frente às autoridades. A inspeção pelas autoridades legais ocorrerá apenas nos dados já codificados (não aparecerá o nome do participante, e sim um código), para que os participantes da pesquisa não sejam identificados e não haja alguma forma de constrangimento. Ainda, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada (não aparecerá o nome do participante, e sim um código), para que a confidencialidade e o sigilo sejam mantidos.

m) O senhor (a) está livre para cancelar a sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem aviso prévio.

n) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não são da sua responsabilidade.

o) Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. O senhor (a) terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no Hospital das Clínicas, no município de Curitiba, e os custos referentes ao tratamento serão de responsabilidade do pesquisador orientador, Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive e pesquisadores envolvidos.

p) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual participarei. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação a qualquer momento sem justificar esta decisão e sem que a mesma me afete de qualquer maneira. Eu entendi o que não se pode fazer durante o estudo e sei que qualquer problema relacionado a este estudo será tratado sem custos para mim.

Eu, _____ fui informado sobre todos os procedimentos que serão realizados e concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura do sujeito de pesquisa)

Curitiba, ____/____/____.

Pesquisador

**APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO ÀS ATAXIAS
ESPINOCEREBELARES**

Nome			Registro:
Data	Data de Nascimento	Sexo	Raça
Profissão		Endereço	
			Telefone
Idade		Idade de início dos sintomas	

HISTÓRIA FAMILIAR

Pais consangüíneos: () sim () não

Etnia: avós maternos _____ / _____ avós paternos _____ / _____

Antecedentes familiares:

Sim () Não () não sabe ()

<p>Heredograma</p>

HERANÇA: () autossômica dominante () autossômica recessiva () outra _____

Comorbidades _____

Uso de medicamentos? _____

EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia de Crânio: realizada em _____

() normal () não realizada () alterada _____

Ressonância Nuclear Magnética Encefálica: realizada em _____

() normal () não realizada () alterada _____

Eletroneuromiografia/ECN: realizada em _____

() normal () não realizada () alterada _____

ECG: realizada em _____

() normal () não realizada () alterada _____

Ecocardiograma: realizada em _____

() normal () não realizada () alterada _____

Estudo Urodinâmico: realizada em _____

() normal () não realizada () alterada _____

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS			DATA			
Ataxia						
de marcha						

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	DATA					
Axial						
Apendicular						
Tremor cerebelar						
Disartria						
Disfunção cognitiva						
Distúrbios da motricidade ocular						
Oftalmoparesia/plegia horizontal						
Oftalmoparesia/plegia vertical						
Movimentos sacádicos lentos						
Nistagmo						
Horizontal						
Vertical						
Outro						
Outros distúrbios da motricidade ocular						
Comprometimento de pares cranianos						
“Bulging eyes”						
Sinais piramidais MMSS MMII						
Hiperreflexia						
Espasticidade						
Sinal de Babinski						
Sinal de Hoffmann						
Distúrbios do movimento						
Movimentos coreicos						
Distonia [Tipo: _____]						
Mioclonia						
Tremor [Tipo: _____]						
Balismo						
Atetose						
Estereotipia						
Acatisia						
Parkinsonismo						
Tremor de repouso						
Rigidez						
Brdicinesia						
Instabilidade postural						
Outro distúrbio do movimento						
Comprometimento da sensibilidade						
Superficial tipo neuropático						
Profunda- Ataxia sensitiva						
Hipopalestesia/Apalestesia						
Sinais de NMI						
Amiotrofia periférica						
Arreflexia profunda						
Fasciculações						
Face						
Tronco						
MMSS/MMII						
Perda da acuidade visual						
Fundoscopia alterada						
Perda da acuidade auditiva						
Pés cavus						
Escoliose						
Epilepsia						

Ceruloplasma Sérica: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

VDRL: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Vitamina B12: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Vitamina E: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

CPK: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Proteína total e frações: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Alfa-feto-proteína: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

IgA: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Lipidograma: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Anticorpos anti-gliadina (IgG, IgA): realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Anticorpo anti-GAD: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Anticorpos anti-Hu (ANNA-1): realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

Líquor: realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

HTLV: LCR Soro realizada em _____
 normal não realizada alterada _____

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- AEC tipo _____
- ADPRL
- ILOCA
- FA
- outras _____

ESTUDO GENÉTICO: _____

COLETADO SANGUE EM: _____

RESULTADO: _____

TRATAMENTO INSTITUÍDO: _____

ANEXOS

**ANEXO 1 – ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA
(SARA)**

ESCALA PARA AVALIAÇÃO E GRADUAÇÃO DE ATAXIA (SARA)**1) 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.

0 normal, sem dificuldades 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 um 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.

2) 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 permanecem abertos. Para cada condição três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.

0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé-ante-pé por > 10 segundos.

1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvio, mas não na posição de pé-ante-pé por > 10 segundos.

2 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos, mas somente com desvios.

3 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos.

4 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos na posição natural com apoio intermitente.

5 Capaz de permanecer em pé por > 10 segundos na posição natural com apoio constante de um braço.

6 Incapaz de permanecer em pé por > 10 segundos mesmo com apoio constante de um braço.

3) SENTAR

O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.

0 Normal, sem dificuldades de sentar > 10 segundos.

1 Discretas dificuldades, desvios leves.

2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10 segundos sem apoio.

3 Capaz de sentar > 10 segundos somente com apoio intermitente.

4 Incapaz de sentar > 10 segundos sem apoio constante.

4) DISTÚRPIO DA FALA

A fala é avaliada durante uma conversa normal.

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 ininteligível / anartria.

5) TESTE DE PERSEGUIÇÃO DO DEDO

Cada lado é avaliado isoladamente. O paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente ao 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 a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índice, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.

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.

6) TESTE ÍNDEX-NARIZ

Cada lado é avaliado isoladamente. O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu índice 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 a amplitude do tremor de ação.

0 Ausência de tremor.

- 1 Tremor com uma amplitude de < 2cm.

- 2 Tremor com uma amplitude de < 5cm.
- 3 Tremor com uma amplitude > 5cm.
- 4 Incapaz de realizar os 5 movimentos.

7) MOVIMENTOS ALTERNADOS E RÁPIDOS DAS MÃOS

Cada paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e 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.

0 Normal, sem irregularidades (realiza < 10 segundos).

1 Discretamente irregular (realiza < 10 segundos).

2 Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza < 10 segundos.

3 Muito irregular, difícil de distribuir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza > 10 segundos.

4 Incapaz de completar 10 ciclos.

8) MANOBRA CALCANHAR-JOELHO

Cada lado é avaliado isoladamente. 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 tíbia 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 segundo. Se o paciente deslizar sem o contato com a tíbia em todas as três tentativas, gradue como 4.

0 Normal

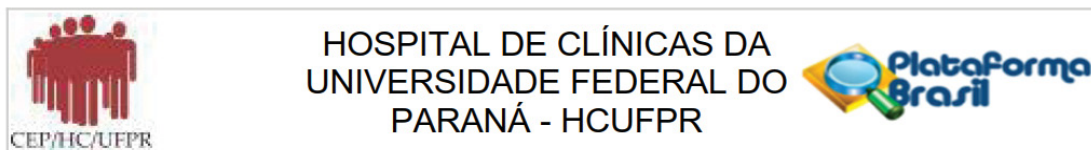
1 Discretamente anormal, contato com a tíbia mantido.

2. Claramente anormal, saída da tíbia 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.

ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ENSINO E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ESTATÍSTICA DE IMAGENS DE TENSOR DE DIFUSÃO (DTI) E ESTATÍSTICA ESPACIAL BASEADA EM TRATOGRAFIA (TBSS) DE ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (SCA)AUTOSSOMICAS DOMINANTES SCA1,

Pesquisador: WALTER OLESCHKO ARRUDA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47417015.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.207.065

Apresentação do Projeto:

Trata-se da reapresentação do Projeto de Pesquisa, com a correção das pendências citadas no Parecer Consubstanciado do CEP HC (1.175.742, de 27/07/2015).

Objetivo da Pesquisa:

Vide o parecer referido.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide o parecer referido.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide o parecer referido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não foi localizado o Termo de Responsabilidade com a Pesquisa assinado pelos pesquisadores.

Recomendações:

Incluir o Termo de Responsabilidade com a Pesquisa assinado por todos os pesquisadores como notificação na Plataforma Brasil.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.207.065

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Proponho a aprovação.

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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Declaração do Orientador.pdf	15/07/2015 11:24:17		Aceite
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO PILOTO DETALHADO.docx	15/07/2015 11:26:02		Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO.docx	15/07/2015 11:26:30		Aceite
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia do DAPI com a CEP.pdf	19/07/2015 19:36:52		Aceite
Declaração de Instituição e	Concordancia da GENETIKA.pdf	19/07/2015 19:38:01		Aceite

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.207.065

Infraestrutura	Concordancia da GENETIKA.pdf	19/07/2015 19:38:01		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Condordancia do DAPI.pdf	19/07/2015 19:38:28		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Concordancia Insituição HC.pdf	19/07/2015 19:38:46		Aceito
Outros	Declaração do orientador e co-orientadores.pdf	19/07/2015 19:40:45		Aceito
Outros	Declaração dos orientadores SIGILO DOS PRONTUARIOS.pdf	19/07/2015 19:41:00		Aceito
Outros	Declaração dos pesquisadores - amostras biologicas descartadas.pdf	19/07/2015 19:41:30		Aceito
Outros	Declaração dos pesquisadores sigilo de propriedades intelectuais.pdf	19/07/2015 19:41:51		Aceito
Outros	Termo de guarda de material biológico.pdf	19/07/2015 19:42:55		Aceito
Outros	Declaração do pesquisador - publicação dos dados.pdf	19/07/2015 19:43:17		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Qualificação do pesquisadores - Lattes.pdf	19/07/2015 19:45:05		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Orcamento do Projeto.pdf	19/07/2015 19:47:44		Aceito
Outros	Termo de consentimento p1.pdf	19/07/2015 19:49:54		Aceito
Outros	Temp de consentimento p2.pdf	19/07/2015 19:50:27		Aceito
Outros	Termo de consentimento p3.pdf	19/07/2015 19:50:57		Aceito
Outros	Termo de consentimento p4.pdf	19/07/2015 19:51:14		Aceito
Folha de Rosto	Folho de Rosto PLATAFORMA.pdf	19/07/2015 19:33:59		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_83980.pdf	21/07/2015 10:40:56		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	21/07/2015 10:40:58	WALTER OLESCHKO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO PILOTO DETALHADO CORRIGIDO 13.08.2015.docx	13/08/2015 10:42:03		Aceito
Orçamento	Orçamento Programado Detalhado 2015 REVISADO 13.08.2015.pdf	13/08/2015 10:43:24		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_RESPOSTA_AO_CEP_18082015.pdf	19/08/2015 11:03:28	WALTER OLESCHKO	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_83980.pdf	19/08/2015 11:37:02		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

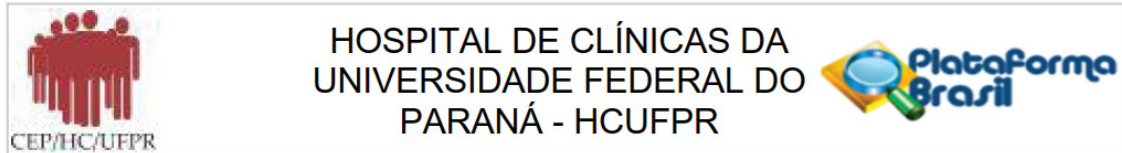
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.207.065

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 31 de Agosto de 2015

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 3 – DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DAPI



DECLARAÇÃO DE CONCORDÂNCIA DO DAPI SERVIÇO DE IMAGEM

Curitiba, 08 de junho de 2015.

Ao Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFPR

Prezado Coordenador:

Declaramos que o DAPI, Diagnóstico Avançado por Imagem, está de acordo com a participação no projeto de pesquisa intitulado **“ANÁLISE ESTATÍSTICA DE IMAGENS DE TENSOR DE DIFUSÃO (DTI) E ESTATÍSTICA ESPACIAL BASEADA EM TRATOGRAFIA (TBSS) DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES SCA 3 E SCA 10: ESTUDO COMPARATIVO COM GRUPO CONTROLE”** sob a responsabilidade do Prof. WALTER OLESCHKO ARRUDA nas nossas dependências, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas / UFPR, até o seu final em 2017.

Estamos cientes que os sujeitos de pesquisa serão pacientes do ambulatório do HC-UFPR, portadores de ataxias espinocerebelares (SCA) e que o presente trabalho deve seguir a resolução 196/96 do CNS e complementares. Também ressaltamos que não haverá custos destes exames para os pacientes ou para o Hospital de Clínicas.

Sendo o que se apresenta aproveitamos para enviar nossas cordiais saudações.

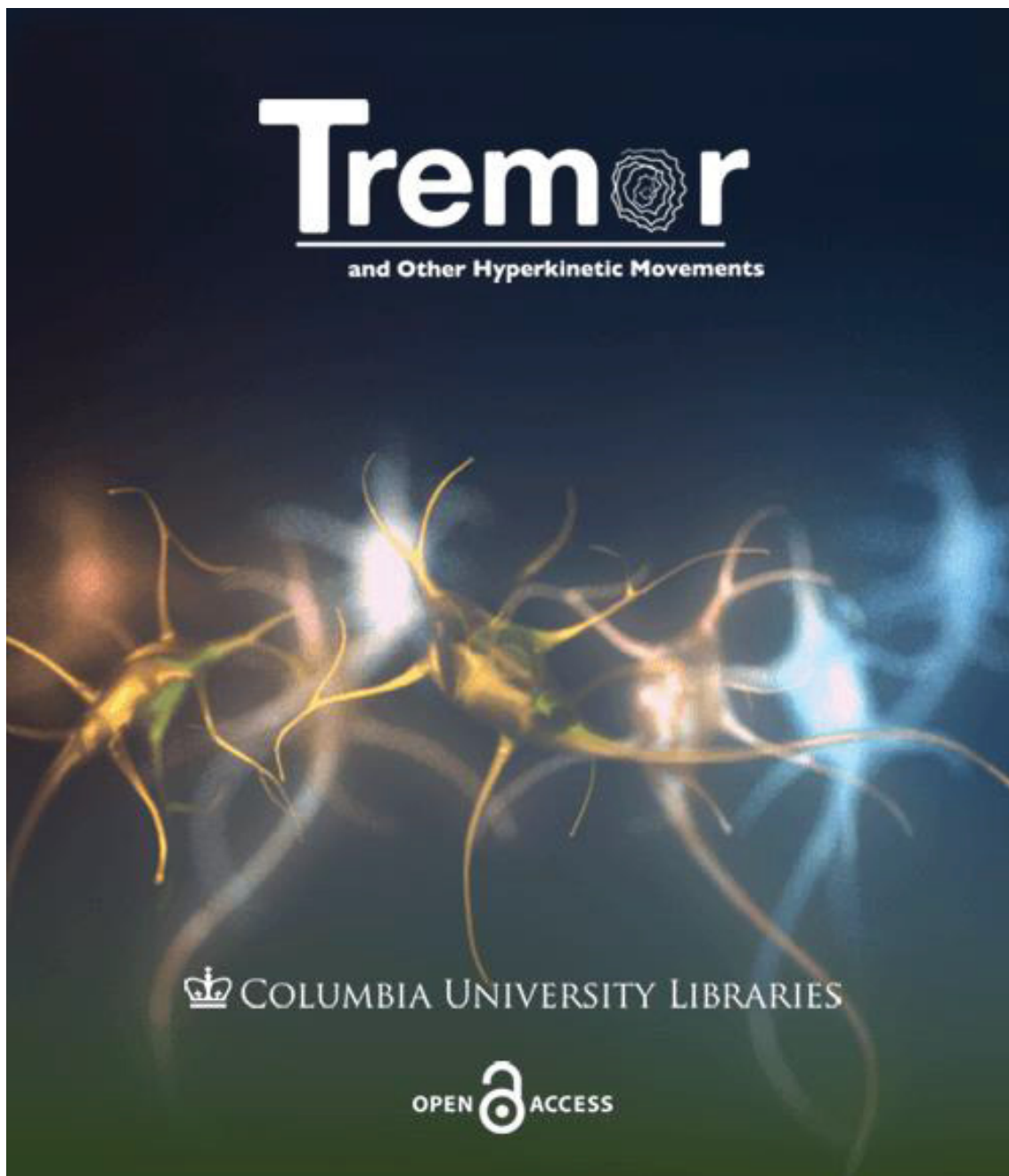
Atenciosamente,


Responsável Técnico - DAPI

Dr. ARNOLFO CARVALHO NETO
Médico
CRM - PR 7830



**ANEXO 4 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA TREMOR AND OTHER
HYPERKINETIC MOVEMENTS**



Tremor



and Other Hyperkinetic Movements

EDITOR-IN-CHIEF

Elan D. Louis, M.D., M.S., Yale University (United States), submissions@tremorjournal.org

ASSOCIATE EDITOR, REVIEWS AND VIEWPOINTS

Ruth H. Walker, M.B., Ch.B., Ph.D., James J. Peters Veterans Affairs Medical Center, Mount Sinai School of Medicine (United States), ruth.walker@mssm.edu

EDITORIAL BOARD

Alberto Albanese, M.D., Istituto Nazionale Neurologico, Università Cattolica del Sacro Cuore “Carlo Besta” (Italy)

Martin Bareš, M.D., Ph.D., Masaryk University (Czech Republic)

Julian Benito-Leon, M.D., Ph.D., Hospital “12 de Octubre” (Spain)

Alfredo Berardelli, M.D., Sapienza Università Di Roma (Italy)

Susan Bressman, M.D., Albert Einstein College of Medicine (United States)

Francisco Cardoso, M.D., Medical School of the Federal University of Minas Gerais (Brazil)

John Caviness, M.D., Mayo Clinic School of Medicine (United States)

Maria Fiorella Contarino, M.D., Ph.D., Leiden University Medical Center, Haga Teaching Hospital (The Netherlands)

William Dauer, M.D., University of Michigan (United States)

Okan Doğu, M.D., Mersin University (Turkey)

Dirk Dressler, M.D., Ph.D., Hannover Medical School (Germany)

Rodger Elble, M.D., Ph.D., Southern Illinois University (United States)

Jennifer Friedman, M.D., University of California, San Diego (United States)

Steven Frucht, M.D., Mount Sinai School of Medicine (United States)

Alexandre Gironell, M.D., Ph.D., Sant Pau Hospital (Spain)

Mark Hallett, M.D., National Institutes of Health (United States)

Dietrich Haubenberger, M.H.Sc., M.D., Neurocrine Biosciences (United States)

Peter Hedera, M.D., Ph.D., Vanderbilt University (United States)

Rick Helmich, M.D., Ph.D., Radboud University Medical Centre (The Netherlands)

Joseph Jankovic, M.D., Baylor College of Medicine (United States)

Felix Javier Jiménez, M.D., Universidad de Alcalá (Spain)

Hyder Jinnah, M.D., Ph.D., Emory University (United States)

Manju Kurian, MRCPCH, Ph.D., University College London (United Kingdom)

Roger Kurlan, M.D., Atlantic Health Neuroscience Institute (United States)

Mark LeDoux, M.D., Ph.D., University of Memphis (United States)

Tim Lynch, M.B., BS.c., DCH, FRCPI, FRCO, Mater Misericordiae University Hospital and Beaumont Hospital (Ireland)

Elizabeth McCusker, M.D., Westmead Hospital (Australia)

Fabiana Novellino, M.D., Institute of Bioimaging and Molecular Physiology (Italy)
Michael Okun, M.D., University of Florida (United States)
William Ondo, M.D., Baylor College of Medicine (United States)
Pramod Pal, M.D., D.M., National Institute of Mental Health & Neurosciences (India)
Seth Pullman, M.D., Columbia University (United States)
E. K. Tan, M.D., Singapore General Hospital (Singapore)
A.-Fleur van Rootselaar, M.D., Ph.D., Academic Medical Center (The Netherlands)
Marie Vidailhet, M.D., Hospital de la Salpêtrière (France)
Arthur S. Walters, M.D., Vanderbilt University School of Medicine (United States)
Anne Young, M.D., Ph.D., Massachusetts General Hospital (United States)
Theresa Zesiewicz, M.D., University of South Florida (United States)

Review article

Neuroradiological Findings in the Spinocerebellar Ataxias

Alex Tiburtino Meira¹, Walter Oleschko Arruda¹, Sergio Eiji Ono², Arnolfo de Carvalho Neto^{2,3}, Salmo Raskin⁴, Carlos Henrique F. Camargo³ & Hélio Afonso G. Teive^{1,3*}

¹Movement Disorders Unit, Neurology Service, Internal Medicine Department, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, BR, ²DAPI, Diagnóstico Avançado por Imagem, Curitiba, BR, ³Neurological Diseases Group, Graduate Program of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, BR, ⁴Genetika – Centro de aconselhamento e laboratório de genética, Curitiba, BR

Abstract

Background: The spinocerebellar ataxias (SCAs) are a group of autosomal dominant degenerative diseases characterized by cerebellar ataxia. Classified according to gene discovery, specific features of the SCAs – clinical, laboratorial, and neuroradiological (NR) – can facilitate establishing the diagnosis. The purpose of this study was to review the particular NR abnormalities in the main SCAs.

Methods: We conducted a literature search on this topic.

Results: The main NR characteristics of brain imaging (magnetic resonance imaging or computerized tomography) in SCAs were: (1) pure cerebellar atrophy; (2) cerebellar atrophy with other findings (e.g., pontine, olivopontocerebellar, spinal, cortical, or subcortical atrophy; “hot cross bun sign”, and demyelinating lesions); (3) selective cerebellar atrophy; (4) no cerebellar atrophy.

Discussion: The main NR abnormalities in the commonest SCAs, are not pathognomonic of any specific genotype, but can be helpful in limiting the diagnostic options. We are progressing to a better understanding of the SCAs, not only genetically, but also pathologically; NR is helpful in the challenge of diagnosing the specific genotype of SCA.

Keywords: Spinocerebellar ataxia, brain imaging, magnetic resonance imaging, ataxia, gait ataxia, cerebellar diseases

Citation: Meira AT, Arruda WO, Ono SE, de Carvalho Neto A, Raskin S, Camargo CHF, et al. Neuroradiological Findings in the Spinocerebellar Ataxias. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2019; 9. doi: 10.7916/tohm.v0.682

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: hageive@mps.com.br

Editor: Ruth H. Walker, Mount Sinai School of Medicine, USA

Received: May 16, 2019; **Accepted:** September 2, 2019; **Published:** September 26, 2019

Copyright: © 2019 Meira et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivatives License, which permits the user to copy, distribute, and transmit the work provided that the original authors and source are credited; that no commercial use is made of the work; and that the work is not altered or transformed.

Funding: None.

Financial Disclosures: None.

Conflicts of Interest: The authors report no conflicts of interest.

Ethics Statement: Not applicable for this category of article.

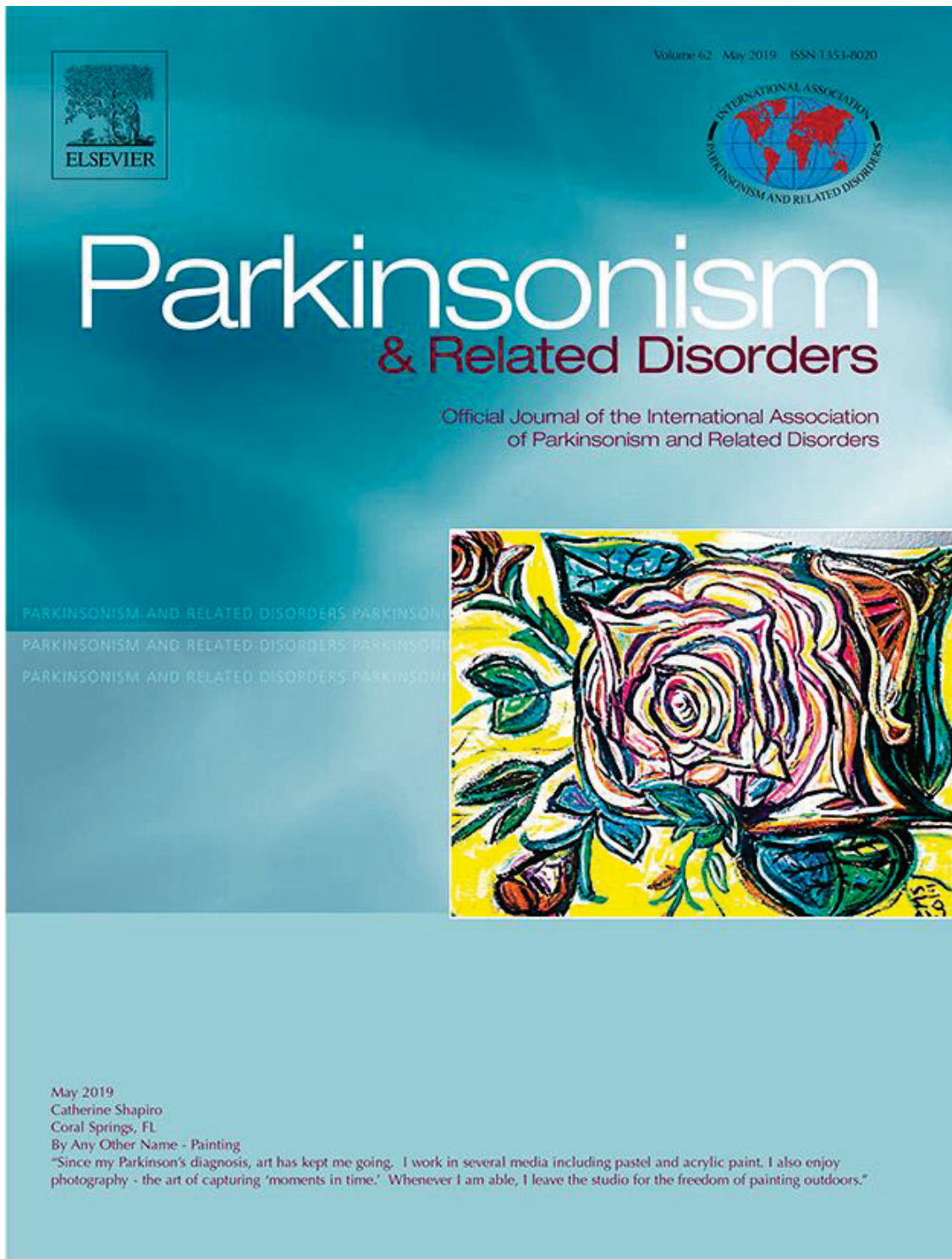
Introduction

The spinocerebellar ataxias (SCA) are a group of autosomal dominant degenerative diseases characterized by cerebellar ataxia. The most accepted classification of the SCAs is to name them according to the order of gene discovery, SCA 1–SCA 48. Although genetic testing is increasingly available, it is essential to know the specific features of the SCAs – clinical, laboratorial, and neuroradiological (NR) – to improve diagnostic accuracy, especially when genetic testing is not available. Neuroimaging cannot predict the genotype of any specific person with an SCA due to the overlap between symptomatology and macroscopic pathology; however, it is possible to cluster subgroups of SCAs, thereby limiting the diagnostic possibilities. Magnetic resonance imaging (MRI)

and computed tomography (CT) are widely available, and can facilitate investigation of symptomatic cases. In the presymptomatic scenario, the relevance of neuroimaging is not yet widely accepted, although quantitative and functional imaging is becoming more and more useful in understanding the disease progression and its preclinical stage.^{1,2}

The main findings in NR examinations are cortical cerebellar atrophy (known as “pure” cerebellar degeneration), spinal atrophy, or olivopontocerebellar atrophy. These are not characteristic of any subtype of SCA, but together with other information (specifically ethnicity, and extracerebellar motor and nonmotor symptoms and signs, including systemic findings), these studies can guide the genetic diagnosis. It is also of note that, within the same genotype, there may be some individuals showing atrophy

**ANEXO 5 – ARTIGO DA TESE SUBMETIDO A PARKINSONISM &
RELATED DISORDERS**





EDITOR-IN-CHIEF

V. Bonifati, Erasmus University Medical Center, Department of Clinical Genetics, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Rotterdam, Netherlands, email: v.bonifati@erasmusmc.nl

H. Fernandez, Cleveland Clinic Neurological Institute Center for Neurological Restoration, 9500 Euclid Avenue, S-3, Cleveland, Ohio, 44195, United States, email: fernanh@ccf.org

ASSOCIATE EDITOR, REVIEWS AND VIEWPOINTS

Y. Compta, University of Barcelona Hospital Clínic-IDIBAPS Liver Unit, Barcelona, Spain

B.S. Jeon, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea, Republic of

Z. Mari, Cleveland Clinic Lou Ruvo Center for Brain Health, Elko, Nevada, United States

W. Meissner, Institute of Neurodegenerative Diseases, Bordeaux, France

J. Miyasaki, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

A. Puschmann, Lund University, Lund, Sweden

I. Rektorova, Masaryk University, Brno, Czech Republic

E. Uc, The University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States

SECTION EDITORS

R. Bhidayasiri, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

T. Mestre, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

STATISTICAL EDITOR

M. Heckman, Mayo Clinic, Department of Health Sciences Research, Jacksonville, Florida, United States

SOCIAL MEDIA EDITOR

F. Alarcon, Quito, Ecuador

EDITORIAL BOARD

F. Alarcon, Quito, Ecuador

R. Alcalay, New York, New York, United States

T. Anderson, Christchurch, New Zealand

J.A. Bajwa, Riyadh, Saudi Arabia
O. Bandmann, Sheffield, United Kingdom
J. Boyd, Burlington, VT, United States
N. Brüggemann, Lübeck, Germany
R. Camicioli, Edmonton, Alberta, Canada
W.P. Cheshire, Jacksonville, Florida, United States
K. Chou, Ann Arbor, Michigan, United States
R. Cilia, Milano, Italy
M. Coelho, Lisboa, Portugal
M.F. Contarino, Leiden, Netherlands
M.R. Cookson, Bethesda, Maryland, United States
M. Della Coletta, Manaus, Brazil
R. Erro, Salerno, Italy
G. Fabbrini, Roma, Italy
A. Fasano, Toronto, Ontario, Canada
D. Floden, Cleveland, Ohio, United States
S. Frank, Boston, Massachusetts, United States
S. Fujioka, Fukuoka, Japan
Z. Gan-Or, Montréal, Quebec, Canada
J.A. van Gerpen, Jacksonville, Florida, United States
A. Hassan, Rochester, Minnesota, United States
M. Hirsch, Charlotte, North Carolina, United States
G. Hoeglinger, Munchen, Germany
T. Ikeuchi, Niigata, Japan
J. Jimenez-Shahed, Houston, Texas, United States
H.A. Jinnah, Atlanta, Georgia, United States
J. M. Kim, Seoul, Korea, Republic of
D. Koziorowski, Warszawa, Poland
R. Krueger, Esch-Sur-Alzette, Luxembourg
S. Lewis, Sydney, New South Wales, Australia
T.T. Lim, Pulau Pinang, Malaysia
E. A. Macklin, Boston, Massachusetts, United States
W. Mandemakers, Rotterdam, Netherlands
R. Mehanna, Houston, Texas, United States
N. Mencacci, Chicago, Illinois, United States
E. Moro, Grenoble, France
F. B. Nahab, La Jolla, California, United States
J.A. Palma, New York, New York, United States
R. Pickering, Southampton, United Kingdom
M. Quadri, Rotterdam, Netherlands
M. Rudzinska, Katowice, Poland
B. Schmand, Amsterdam, Netherlands
S. A. Schneider, Munich, Germany
M. Schulzer, Vancouver, British Columbia, Canada
M.A. Schwarzschild, Boston, Massachusetts, United States
M. Skorvanek, Košice, Slovak Republic
A. J. Stoessl, Vancouver, British Columbia, Canada
A. Tessitore, Napoli, Italy
D.D. Truong, Fountain Valley, California, United States
Y. Ugawa, Fukushima, Japan

W. Vandenberghe, Leuven, Belgium
A. Videnovic, Boston, Massachusetts, United States
R.R. Walsh, Phoenix, Arizona, United States
Y.R. Wu, Taoyuan, Taiwan
R. Yadav, Bangalore, India
D. Zielonka, Poznan, Poland

FUNDING EDITOR

D. B. Calne, OC FRSC 1986-2008

FORMER EDITORS-IN-CHIEF 2008-2017

Fon Pfeiffer
Zbigniewm Wszolek

Elsevier Editorial System(tm) for
Parkinsonism & Related Disorders
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Analysis of diffusion tensor parameters in spinocerebellar ataxia type 3 and type 10 patients

Article Type: Full Length Article

Keywords: Spinocerebellar ataxias; Machado-Joseph disease; ataxins; neuroimaging; magnetic resonance image; diffusion tensor imaging; FreeSurfer.

Corresponding Author: Mr. Alex Tiburtino Meira, M.D., M.Sc.

Corresponding Author's Institution: UFPR

First Author: Alex Tiburtino Meira, M.D., M.Sc.

Order of Authors: Alex Tiburtino Meira, M.D., M.Sc.; Walter O Arruda, MD, PhD; Sergio E Ono, MD, MSc; Gustavo L Franklin, MD; Arnolfo C Neto, MD, PhD; Salmo Raskin, MD, PhD; Tetsuo Ashizawa, MD; Carlos Henrique F Camargo, MD, PhD; Hélio A. G Teive, MD, PhD

Abstract: Introduction - There is a dearth of studies of spinocerebellar ataxias (SCAs) and diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI). Objective - To analyze changes observed in DTI parameters and correlate these to clinical findings in SCA3 and SCA10 patients. Methods - SCA3 (n=19) and SCA10 (n=18) patients were compared with a similar number of controls and assessed clinically and with the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) before undergoing the same MRI protocol. TRACULA (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy) software was used to analyze the DTI metrics FA, AD, RD and MD. Results - More white matter fiber tracts with changes in diffusivity were found in SCA3 patients than in SCA10 patients. There was a reduction in AD in altered fiber tracts in SCA3 and a greater increase in RD in SCA10. In the SCA3 patients, FA was reduced in the corticospinal tract (CST) and inferior longitudinal fasciculus (ILF), but this was not observed in the SCA10 patients. SARA score was correlated with DTI findings in SCA3 but not in SCA10. Conclusion - Changes were observed in DTI for both SCA3 and SCA10 but were more widespread in SCA3. Our finding of myelin-sheath changes in SCA10 and secondary axonal changes in SCA3 may reflect the more rapid, aggressive clinical course of SCA3.

