

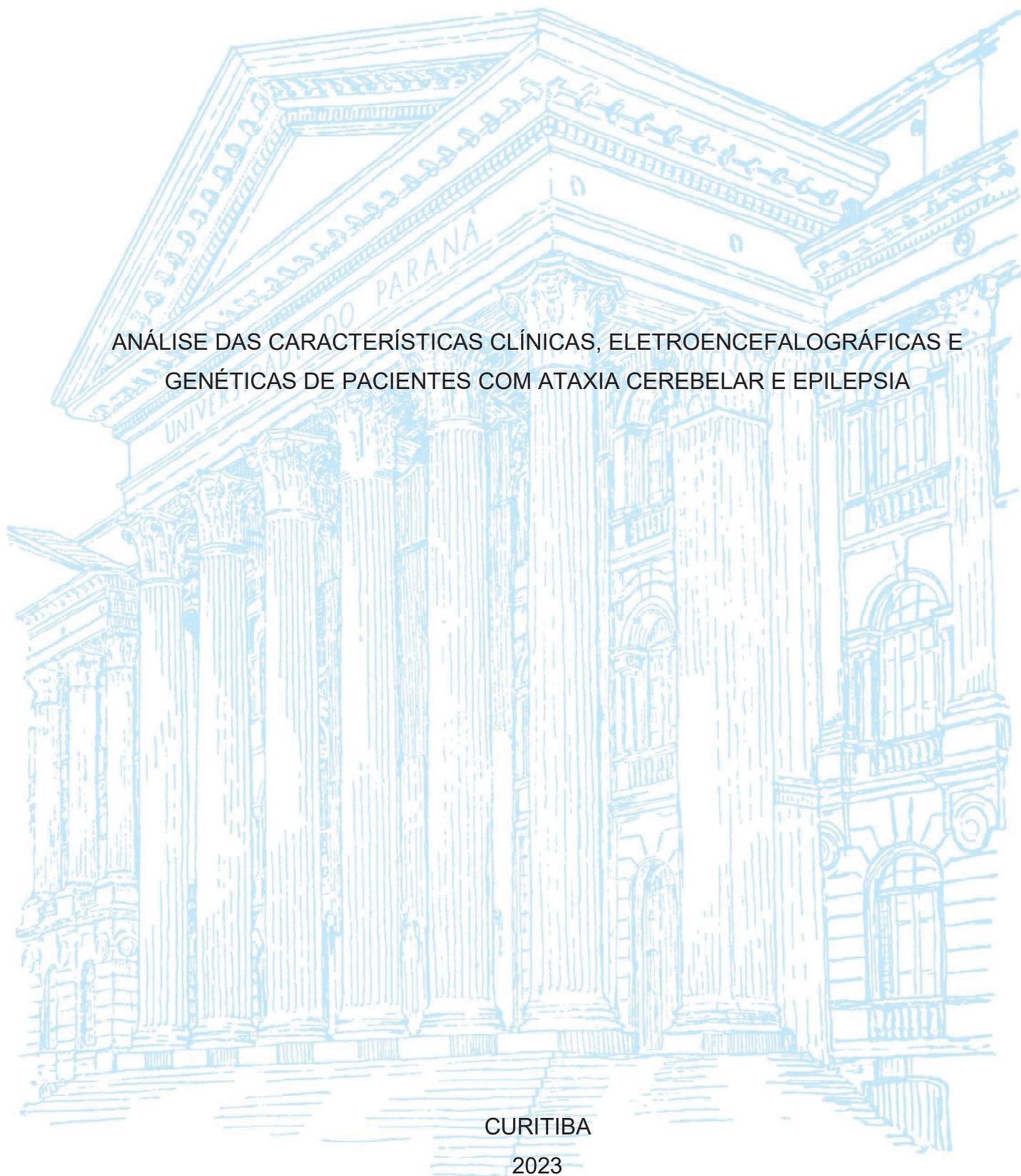
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

EMANUEL CASSOU DOS SANTOS

ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELETROENCEFALOGRÁFICAS E  
GENÉTICAS DE PACIENTES COM ATAXIA CEREBELAR E EPILEPSIA

CURITIBA

2023



EMANUEL CASSOU DOS SANTOS

ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELETROENCEFALOGRÁFICAS E  
GENÉTICAS DE PACIENTES COM ATAXIA CEREBELAR E EPILEPSIA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

CURITIBA

2023

S237 Santos, Emanuel Cassou dos

Análise das características clínicas, eletroencefalográficas e genéticas de pacientes com ataxia cerebelar e epilepsia [recurso eletrônico] / Emanuel Cassou dos Santos. – Curitiba, 2023.

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

1. Ataxia Cerebelar. 2. Epilepsia. 3. Mioclonia.  
4. Eletroencefalografia. I. Teive, Hélio Afonso Ghizoni. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.



## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **EMANUEL CASSOU DOS SANTOS** intitulada: "**ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELETROENCEFALOGRÁFICAS E GENÉTICAS DE PACIENTES COM ATAXIA CEREBELAR E EPILEPSIA.**", 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 mestre 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, 25 de Agosto de 2023.

Assinatura Eletrônica

25/08/2023 12:22:49.0

HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

25/08/2023 11:50:42.0

ALESSANDRA ZANATTA

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica

25/08/2023 16:09:17.0

ALEX TIBURTINO MEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA/UFPB)

## RESUMO

A relação entre ataxia cerebelar hereditária e epilepsia tem sido alvo de interesse na área de distúrbios do movimento, epilepsia e neurogenética. Há crescente curiosidade na caracterização de seus mecanismos moleculares e correlação destes com aspectos clínicos e achados neurofisiológicos da doença. Apesar de haver relatos detalhadas sobre achados clínicos e eletroencefalográficos de várias dessas doenças isoladamente (como SCA10 e as epilepsias mioclônicas progressivas), inexistem estudos que façam uma avaliação abrangente e sistemática dessas características em correspondência ao genótipo dos pacientes afetados por essas condições. Dessa forma, o presente trabalho realizou a descrição de variáveis clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem em correlação com o diagnóstico genético de pacientes com ataxia e epilepsia. Analisou-se parâmetros da doença (gravidade, tempo de doença, frequência e tipo de crises), características do eletroencefalograma, neuroimagem e dados de avaliação genética compreensiva por sequenciamento completo do genoma (WGS) e outros métodos complementares. 43 pacientes foram analisados, sendo que em 42% destes foram identificados genes causadores de ataxia e epilepsia. 48% dos pacientes foram analisados por WGS, sendo que em 62% destes houve um diagnóstico genético. 38% dos pacientes submetidos à análise por WGS foram considerados genoma negativo. Em 64% dos pacientes as crises epiléticas apresentavam início generalizado, sendo as crises tônico-clônicas generalizadas (42%) as mais frequentes. A análise do EEG demonstrou presença de atividade epileptiforme em 38% dos pacientes, sendo 21% focal ou multifocal e 17% generalizada. 81% dos pacientes apresentavam atrofia cerebelar na RM crânio, sendo esta anormalidade a única alteração em 60% destes. O aparecimento dos sintomas de epilepsia precedeu os de ataxia em 39%, sendo que a ataxia foi a primeira manifestação em 34% e houve aparecimento simultâneo em 26% dos pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa da gravidade da ataxia entre esses grupos. Para as análises comparativas dos dados clínicos das ataxias e epilepsias, foi realizada análise em 4 grupos: o das ataxias dominantes, ataxias recessivas, epilepsias mioclônicas progressivas e encefalopatias epiléticas. Houve maior frequência de crises nos pacientes do grupo das encefalopatias epiléticas, porém, à comparação, tal dado não se mostrou estatisticamente significativo. Não se verificou maior morbidade dos sintomas de ataxia em pacientes que utilizavam bloqueadores dos canais de sódio e benzodiazepínicos em comparação aos outros pacientes. O presente estudo descreve uma correlação clínica, genética eletroencefalográfica e de imagem em pacientes com ataxia cerebelar e epilepsia. Apesar de a associação entre essas condições ser evidente, são necessários estudos prospectivos para detalhar o real impacto desses achados nessas doenças.

Palavras-chave: 1. Ataxia Cerebelar 2. Epilepsia 3. Neurogenética 4. EEG 5. Mioclonia

## ABSTRACT

Hereditary cerebellar ataxia and epilepsy is a topic of paramount interest in the fields of movement disorders, epilepsy and neurogenetics. In particular, the characterization of the genetic diagnoses and their correlation to clinical and neurophysiological findings in affected patients is one of the features that receives most of the attention. Although there are thorough isolated descriptions of clinical and electroencephalographic findings of these diseases (such as SCA10 and progressive myoclonic epilepsies), there are no studies that accomplish a systematic evaluation of clinical, EEG and neuroimaging findings in correlation to the genetic profile. This study aimed to describe clinical characteristics (such as severity, disease duration, seizure type and frequency), EEG and neuroimaging findings according to genetic profiling. A comprehensive genetic evaluation that included whole genome sequencing (WGS) was performed. 43 patients were assessed. In 42% genes known to cause cerebellar ataxia and epilepsy were found. 48% of the patients were assessed by WGS and 62% of those were found to have a genetic diagnosis related to these conditions. 38% were labeled to be 'genome negative'. Ataxia symptoms preceded epilepsy in 39% of the patients. In 64%, seizure onset was determined to be generalized, with a higher frequency of tonic-clonic seizures (42%). EEG analysis showed a prevalence of epileptiform activity (EA) in 38% of the patients, being 21% focal or multifocal (EA) and 17% generalized. 81% of patients presented cerebellar atrophy on brain MRI, being the isolated abnormal finding in 60%. Epilepsy was the first presentation in 35% and 26% had a simultaneous onset for both conditions. There was no difference in severity of ataxia symptoms between those groups. For the description of the clinical results, the patients were divided in 4 groups: autosomal dominant ataxias (AD), recessive ataxias AR), progressive myoclonic epilepsies (PME) and epileptic encephalopathies (EE). Patients from the EE group showed a higher seizure frequency, although this finding did not reach statistical significance. This study did not find worse ataxia symptoms in patients that used sodium channel blockers or benzodiazepines. This study described a genetic, clinical, electroencephalographic and neuroimaging assessment of a group of patients with cerebellar ataxia and epilepsy. Although the association between these conditions is evident, further prospective studies are needed in order to better clarify the real significance of these findings.

Keywords: 1. Cerebellar ataxia 2. Epilepsy 3. Neurogenetics 4. EEG 5. Myoclonus

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DIAGNÓSTICOS DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA .....	37
GRÁFICO 2 – CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS .....	38
GRÁFICO 3 – RESPOSTA AO TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS .....	39
GRÁFICO 4 – USO DE MEDICAÇÕES ANTICRISE .....	40
GRÁFICO 5 – TIPO DE EXAME ELETROENCEFALOGRAFICO REALIZADO .....	41
GRÁFICO 6 – ACHADOS ELETROENCEFALOGRAFICOS.....	42
GRÁFICO 7 – ACHADOS DE NEUROIMAGEM .....	43
GRÁFICO 8 – PRIMEIRA APRESENTAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES .....	44
GRÁFICO 9 – DIAGNÓSTICOS DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA POR GRUPOS .....	45
GRÁFICO 10 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM ATAXIA CEREBELAR AUTOSSÔMICA DOMINANTE .....	46
GRÁFICO 11 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM ATAXIA CEREBELAR AUTOSSÔMICA RECESSIVA .....	47
GRÁFICO 12 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM EPILEPSIAS MIOCLÔNICAS PROGRESSIVAS	48
GRÁFICO 13 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM ENCEFALOPATIAS EPILÉPTICAS .....	49

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – IDADE DOS PACIENTES.....	35
TABELA 2 – ANÁLISE GERAL .....	36
TABELA 3 – ANÁLISE COMPARATIVA PELA PRIMEIRA APRESENTAÇÃO .....	45
TABELA 4 – ANÁLISE COMPARATIVA PELOS GRUPOS DE DOENÇAS.....	49
TABELA 5 – BLOQUEADORES DE CANAIS DE SÓDIO, BENZODIAZEPÍNICOS E GRAVIDADE DA ATAXIA .....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AD	- Autossômica dominante
AR	- Autossômica recessiva
ARCA	- Ataxia cerebelar autossômica recessiva
ARSACS	- Ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix Saguenay, do inglês ( <i>Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay</i> )
AVP	- Ácido valproico
CAG	- Trinucleotídeo de citosina, adenina e guanina
CEP	- Comitê de Ética e Pesquisa
CLN	- Lipofuscinose Ceroide Neuronal, do inglês ( <i>Neuronal ceroid lipofuscinosis</i> )
DP	- Desvio padrão
DNA	- Ácido desoxirribonucleico, do inglês ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
DRPLA	- Atrofia dentatorubropalidoluyisiana, do inglês ( <i>Dentatorubral-pallidoluysian atrophy</i> )
EA	- Ataxia episódica, do inglês ( <i>Episodic Ataxia</i> )
EE	- Encefalopatia Epiléptica
EPM	- Epilepsia Mioclônica Progressiva
EEG	- Eletroencefalograma
FLAIR	- Recuperação de Inversão Atenuada de Fluidos, do inglês ( <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i> )
FNB	- Fenobarbital
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
ILAE	- Liga internacional contra a Epilepsia, do inglês ( <i>International League Against Epilepsy</i> )
LD	- Doença de Lafora, do inglês ( <i>Lafora disease</i> )
LMT	- Lamotrigina
LVT	- Levetiracetam
MERRF	- Encefalopatia mitocondrial com fibras rasgadas vermelhas, do inglês ( <i>Mitochondrial encephalopathy with red ragged fibers</i> )
NGS	- Sequenciamento de próxima geração, do inglês ( <i>Next generation sequencing</i> )
OXC	- Oxcarbazepina

PEO - Oftalmoplegia Externa Progressiva, do inglês (*Progressive External Ophthalmoplegia*)

PESS - Potencial Evocado Somato-Sensitivo

PME - Epilepsia Mioclônica Progressiva, do inglês (*Progressive Myoclonus Epilepsy*)

POLG - Polimerse gama

RM - Ressonância Magnética

RNA - Ácido Ribonucleico, do inglês (*Ribonucleic Acid*)

SANDO - Neuropatia atáxica sensitiva com disartria e oftalmoplegia, do inglês (*Sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoplegia*)

SARA - Escala para avaliação e pontuação das ataxias, do inglês (*Scale for the assessment and rating of ataxias*)

SCA - Ataxia espinocerebelar, do inglês (*Spinocerebellar ataxia*)

SCAE - Ataxia espinocerebelar e epilepsia, do inglês (*Spinocerebellar ataxia and epilepsy*)

SNC - Sistema Nervoso Central

T2\* - T2 gradiente

TPM - Topiramato

UFPR - Universidade Federal do Paraná

ULD - Doença de Unverricht Lundborg

WGS - Sequenciamento completo do Genoma, do inglês (*Whole genome sequencing*)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.1.1 Objetivo geral .....	16
1.1.2 Objetivos específicos .....	16
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1 CAUSAS GENÉTICAS DE ATAXIA CEREBELAR E EPILEPSIA.....	19
2.1.1 Ataxias cerebelares autossômicas dominantes .....	19
2.1.2 Ataxias cerebelares autossômicas recessivas.....	20
2.1.3 Ataxias cerebelares ligadas ao X .....	21
2.1.4 Ataxias cerebelares padrão de herança mitocondrial .....	21
2.1.5 Epilepsias Mioclônicas Progressivas (PME).....	22
2.1.6 Canalopatias .....	24
2.2 NEUROFISIOLOGIA DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA .....	27
2.2.1 Aspectos Eletroencefalográficos .....	27
2.2.2 Outros Aspectos Neurofisiológicos.....	28
2.3 NEUROIMAGEM DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA .....	29
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E CENTROS PARTICIPANTES.....	31
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	31
3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	32
3.4.1 Avaliação Clínica da Ataxia Cerebelar .....	32
3.4.2 Avaliação Clínica da Epilepsia .....	32
3.5 AVALIAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA.....	32
3.6 ESTUDOS DE NEUROIMAGEM.....	32
3.7 AVALIAÇÃO GENÉTICA.....	33
3.8 ANÁLISE DE SUBGRUPOS: .....	33
3.9 ASPECTOS ÉTICOS .....	34
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
3.11 FONTES DE FINANCIAMENTO .....	34
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E ANÁLISE GERAL.....	35

4.2 ANÁLISE E DIAGNÓSTICO GENÉTICO .....	36
4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA EPILEPSIA .....	37
4.4 ACHADOS NEUROLÓGICOS ADICIONAIS DE RELEVÂNCIA .....	40
4.5 CARACTERÍSTICAS ELETROENCEFALOGRÁFICAS .....	40
4.6 CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEM.....	422
4.7 ANÁLISE POR SUBGRUPO PELA APRESENTAÇÃO INICIAL.....	433
4.8 ANÁLISE POR SUBGRUPOS POR DIAGNÓSTICO .....	455
4.9 ANÁLISE POR SUBGRUPO: USO DE MEDICAÇÕES ANTICRISE E ATAXIA .	50
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>511</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO A TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 1.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO B TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 2.....</b>	<b>68</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 CONTEXTO E PROBLEMATIZAÇÃO

Ataxia (do grego *a-* negação e *taxis-* ordem) é o termo utilizado para definição das síndromes clínicas que cursam com perda de coordenação motora e desequilíbrio (Teive; Ashizawa 2015). Guillaume Duchenne, em 1858, cunhou o uso da palavra ataxia para descrição desse fenômeno. Diversas etiologias e apresentações das síndromes atáxicas tem sido objeto de investigação da neurologia. As causas mais prevalentes são as ataxias cerebelares adquiridas (degenerativas, autoimunes, secundárias a lesões isquêmicas ou tóxicas, dentre outros), sendo que as etiologias hereditárias correspondem a aproximadamente 13% dos casos (Hadjivassiliou et al. 2017). Apesar de estas constituírem um grupo de doenças raras (Anheim et al. 2012), com uma prevalência estimada total de 1:10.000 casos/habitantes (2,7/100.000 habitantes para as ataxias de herança autossômica dominante e 3,3/100.000 para as ataxias autossômicas recessivas) (Ruano et al. 2014) há crescente interesse no estudo dessas patologias por conta de seus aspectos fisiopatológicos, genéticos e moleculares.

Epilepsia (do grego *epi* – de cima e *lepsem* – abater) é a doença ou grupo de doenças definidas pela ILAE, do inglês *International league against epilepsy* como: 1) duas ou mais crises epiléticas não provocadas em um intervalo superior a 24 horas, 2) crise única não provocada com um risco superior a 60% de apresentar um segundo evento e 3) síndrome epilética (Fisher et al. 2014) A doença possui uma prevalência mundial estimada em 7,6/1.000 pessoas (Kirsten M. Fiest 2017) e nacional (dados de 2016) de 4,02/1.000 pessoas (Beghi et al. 2019)

Várias outras condições neurológicas podem se associar à presença de epilepsia (Neri et al. 2022) sendo que podem ocorrer devido a uma predisposição genética, outros fatores de risco em comum, causalidade direta ou indireta (Keezer et al. 2016).

Em um contexto histórico, a associação entre ataxia cerebelar e epilepsia mioclônica foi nomeada síndrome de Ramsay Hunt em homenagem à descrição em 1921 pelo neurologista americano James Ramsay Hunt de uma série de pacientes com ataxia cerebelar, tremor intencional e mioclonias generalizadas, nomeada originalmente de *dyssynergia cerebellaris myoclonica* (Hunt 1921). Os casos foram descritos como esporádicos e a análise anatomopatológica revelou ser a provável topografia da lesão os núcleos denteados do cerebelo (Genton et al. 2016). Com a evolução dos estudos genéticos em distúrbios do movimento, a tendência que se

estabeleceu é de que tal terminologia seja utilizada apenas como a designação de uma síndrome e não como uma entidade clínica em si, tendo em vista as diferentes etiologias (especialmente genéticas) para a coexistência de ataxia cerebelar e epilepsia. Enquanto há argumentos para a continuidade de seu uso (Harding 1989; Marsden, Obeso 1989), autores mais ligados à área das epilepsias de causa genética defenderam que essa designação fosse abandonada (Berckovic et al. 1987). Recentemente, tendo em vista as contribuições da análise genética suas correlações fenotípicas, considera-se a denominação desse grupo de doenças - da forma descrita classicamente – como incompatível com a realidade atual (Teive et al. 2022).

A origem familiar/hereditária dos casos de ataxia cerebelar e epilepsia dentro do contexto à época identificado como síndrome de Ramsay Hunt foi descrita em 4 pacientes com padrão de herança autossômica dominante com ataxia cerebelar e mioclonias (Gilbert et al. 1976). Entretanto, a descrição de quadros de ataxia e mioclonias progressivas (PME) já existia desde o início do século XX, dentro do grupo das epilepsias mioclônicas progressivas, em que as manifestações clínicas se caracterizavam por crises mioclônicas de caráter progressivo, podendo apresentar outros tipos de crises epilépticas, com os sintomas e sinais de ataxia cerebelar evoluindo ao longo do curso da doença. Há mais de uma dezena de etiologias descritas para as PMEs, com importante papel na classificação genética dessas entidades, conforme detalhado na seção de revisão da literatura (Genton et al. 2016; Malek et al. 2015).

Ainda, há de se destacar que a presença de epilepsia é descrita em várias outras etiologias de ataxia cerebelar hereditária, inclusive como quadro clínico clássico, por exemplo na ataxia espinocerebelar do tipo 10 – SCA 10, do inglês *Spinocerebellar ataxia type 10* (Matsuura et al. 1999), mencionando a exceção da série de casos do Sul do Brasil (Teive et al. 2004), na qual a epilepsia não faz parte do fenótipo clínico preponderante.

Desde o advento de metodologias de biologia molecular que permitiram a classificação genética das ataxias hereditárias com a identificação dos genes associados, é crescente o interesse no estudo das doenças associadas à ataxia e epilepsia. Apesar de haver diversas descrições de séries de casos de pacientes com diferentes subtipos etiológicos e de padrões de herança de ataxia cerebelar de base genética e epilepsia, bem como correlações clínicas, padrões neurofisiológicos e genéticos, não existe estudo abrangente que faça a correlação entre padrões

fenotípicos (clínicos) da ataxia e epilepsia, neurofisiológicos (em particular, eletroencefalográficos) e genéticos entre os diferentes grupos dessas doenças. Dessa forma, no presente estudo é realizada uma análise abrangente dessas características de modo a realizar uma análise de correlação clínica entre fenótipo, genótipo, neuroimagem e padrões eletroencefalográficos em pacientes com ataxia cerebelar hereditária e epilepsia.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Realizar análise de características clínicas, eletroencefalográficas, de neuroimagem e genéticas de uma série de pacientes e famílias com ataxia cerebelar e epilepsia de uma coorte da região Sul do Brasil.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- 1) Avaliar a presença de fatores clínicos e eletroencefalográficos que sejam comuns a determinados genótipos das ataxias hereditárias
- 2) Avaliar presença de correlação entre as variáveis diagnóstico clínico, diagnóstico genético, padrão de herança, gravidade da ataxia e da epilepsia, frequência e tipos de crise epiléptica, tratamento, resposta ao tratamento entre os subgrupos para averiguar se há diferenças de padrões clínicos, neuroimagem e eletroencefalográficos entre eles.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Diversas etiologias são inclusas no diagnóstico diferencial das ataxias cerebelares, como por exemplo alterações vasculares (acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico), degenerativas, desmielinizantes, infecciosas, tóxicas (degeneração cerebelar alcoólica), metabólicas, medicamentosas, neoplásicas, paraneoplásicas, imunes (ataxias imunomediadas) e genéticas (enfoque do estudo atual), podendo ser classificadas em primárias ou secundárias (Teive; Ashizawa 2015).

Dentre as etiologias genéticas, subdividem-se em grupos das ataxias cerebelares autossômicas dominantes (constituídos pela designação SCAs, do inglês *spinocerebellar ataxias*), as autossômicas recessivas (diversas entidades clínicas), as ataxias de padrão de herança mitocondrial e as ataxias de herança ligada ao X. Há também classificações que se baseiam nos mecanismos moleculares das ataxias hereditárias (Soong; Morrison 2018). Alguns grupos ainda podem ser subclassificados à parte, por conta de sua evolução clínica típica e características peculiares, tal qual as ataxias episódicas (EA, do inglês *episodic ataxias*), de padrão de herança predominantemente autossômico dominante e as epilepsias mioclônicas progressivas (PME, do inglês *progressive myoclonus epilepsies*), de predomínio autossômico recessivo.

Há diversas doenças que cursam com apresentação de sintomas de ataxia e epilepsia. A explicação para esta associação, apesar de controversa, possui várias evidências na literatura médica que apontam para uma etiologia multifatorial (Vaclav et al. 2016).

Historicamente, John Hughlings Jackson (fundador da epileptologia moderna) descreveu o primeiro caso do que foi postulado à época como crises cerebelares (que muito se assemelhava à postura de descerebração), sugerindo descargas cerebelares como origem do quadro (Jackson 1871; McCrory et al. 1999).

O neuropatologista alemão Walther Spielmeyer descreveu em 1920 achados de atrofia cerebelar associada à redução do número de células de Purkinje e a proliferação de células astrocíticas de Bergmann no córtex cerebelar de pacientes com longo histórico de epilepsia (Spielmeyer 1920). Este fato antecedeu o advento de medicações anticrise como a fenitoína, carbamazepina e ácido valproico.

Em um estudo de 41 pacientes institucionalizados com diagnóstico de epilepsia (Young et al. 1994), a prevalência de sinais de ataxia de marcha era presente em 54% destes. Entretanto, nesse estudo foram excluídas as causas de síndromes que causam sabidamente ambas condições (como as epilepsias mioclônicas progressivas). Ainda, a maioria dos pacientes apresentou atrofia cerebelar à neuroimagem, sendo mais comum nos pacientes atáxicos e nos pacientes com maiores níveis séricos de fenitoína (efeito colateral conhecido da medicação).

Estudos mais recentes de volumetria cerebelar em pacientes com epilepsia do lobo temporal sugeriram uma diferença não significativa de leve redução do volume da substância cinzenta cerebelar em relação a controles saudáveis, com uma tendência a maior grau de atrofia em indivíduos com epilepsia refratária, após cirurgia de epilepsia (Marcián et al. 2018).

Ainda, somam-se às evidências que sugerem uma associação entre ataxia cerebelar e epilepsia os achados de modelos animais, relatos de caso de pacientes com lesões cerebelares que possuíam atividade epileptiforme cortical e estudos de estimulação cerebelar que demonstraram capacidade de modulação da atividade elétrica cortical a partir do cerebelo. Tais evidências sugerem a hipótese de a desinibição do cerebelo ter papel em algumas epilepsias (Ming et al. 2021).

Em termos anatômicos e funcionais, também se postula a existência de diversas conexões entre o cerebelo e o hipocampo, tanto em processos fisiológicos (organização perceptual espacial) quanto em processos patológicos (epilepsia do lobo temporal mesial) (Yu; Krook-Magnuson 2015).

Por fim, outra correlação que deve ser mencionada entre essas doenças é a de que diversas medicações anticrise utilizadas para o tratamento das epilepsias podem causar sintomas de ataxia. Segundo revisão sistemática (Van Gaalen et al. 2014) a prevalência de ataxia em pacientes que estavam em uso dessas medicações era de 37,9% para a fenitoína, 29,9% para a oxcarbazepina, 18,9% para a carbamazepina, 3,6% para o ácido valproico. Na mesma revisão, oxcarbazepina, lamotrigina, zonisamida, lacosamida e gabapentina apresentavam baixos números necessários para dano (NND), sendo associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento de sintomas de ataxia cerebelar.

Dentro desse contexto de uma possível etiologia multifatorial para a presença de ambas condições, é necessária uma descrição mais detalhada das doenças genéticas que podem causar ataxia cerebelar e epilepsia.

## 2.1 CAUSAS GENÉTICAS DE ATAXIA CEREBELAR E EPILEPSIA

### 2.1.1 Ataxias cerebelares autossômicas dominantes

Também conhecidas como ataxias espinocerebelares (SCAs), esse grupo de doenças raras representa 50 doenças com genes descritos (Pellerin et al. 2023), sendo incluso nesse grupo a atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA, do inglês *dentatorubral-pallidalluyisian atrophy*), a qual também é descrita no grupo das epilepsias mioclônicas progressivas. O padrão de herança é autossômico dominante.

Neste grupo, as doenças mais frequentes apresentam como característica genética a expansão e repetição de trinucleotídeos CAG, os quais codificam o aminoácido glutamina (por isso, chamadas doenças de acúmulo de poliglutamina). Fazem parte desse grupo as SCAs 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 e DRPLA. A SCA 10 apresenta repetição de pentanucleotídeos ATTCT no íntron 9 do gene da Ataxina 10 (Depienne; Mandel 2021; Malik et al. 2021).

Nesse grupo de doenças, grande parte possui características clínicas típicas particulares as quais permitem diferenciação fenotípica entre si (Soong; Morrison 2018).

Há descrição de pacientes com epilepsia nas seguintes doenças: SCA2, SCA7, SCA8, SCA10, SCA13, SCA17 e DRLPA (descrita na seção de epilepsias mioclônicas progressivas).

A SCA10 é a doença mais estudada desse grupo quanto às características da epilepsia, visto que esta é claramente um fator clínico de distinção das demais SCAs (Matsuura et al. 1999). A epilepsia na SCA10 pode ser relacionada com a presença de interrupções ATCCT de penta ou heptanucleotídeos ATTTTCT/ATATTCT na região intrônica do gene da Ataxina 10 (McFarland et al. 2014). Originalmente, a SCA10 está relacionada à ancestralidade ameríndia (Klockgether et al. 2019). É essencial ressaltar, entretanto, que na coorte sul brasileira (com predomínio da população dos estados de Paraná e Santa Catarina) há uma significativa menor prevalência de epilepsia (3,5%-4,8%) quando comparada a estudos nacionais (64%) e à série de casos mexicana (72%), podendo tal distinção estar associada a um “efeito fundador” da doença no Sul do Brasil (De Castilhos et al. 2014; Domingues et al. 2019; Nascimento et al. 2019; Teive et al. 2004, 2011).

Quanto às características clínicas e eletroencefalográficas dos pacientes com epilepsia e SCA10, as crises são predominantemente focais disperceptivas, podendo haver disseminação tônico-clônica bilateral (Soong; Morrison 2018).

### 2.1.2 Ataxias cerebelares autossômicas recessivas

O grupo das ataxias cerebelares autossômicas recessivas constitui um conjunto de mais de 180 doenças heterogêneas que compartilham a presença de ataxia cerebelar (ou mista) e um padrão de herança autossômico recessivo (Rossi et al. 2018).

Há importante superposição de sintomas e sinais das doenças desse grupo, sendo o diagnóstico clínico mais difícil de ser realizado. Dessa forma, a avaliação genética através de sequenciamento de próxima geração (NGS, do inglês *next generation sequencing*) apresenta custo benefício favorável (Beaudin et al. 2017).

Devido ao padrão de herança autossômico recessivo, o início da doença geralmente é mais precoce que nas ataxias cerebelares dominantes. Ainda, associam-se a diferentes graus e padrões de neuropatia periférica e ganglionopatias, o que também pode ser usado para classificação diagnóstica (Beaudin et al. 2022).

Nesse grupo de doenças, à exceção da ataxia de Friedreich – a qual representa mais de metade dos casos de ataxias recessivas - e CANVAS, do inglês *cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome*, é menos comum a presença de expansões e repetições de polinucleotídeos como parte da fisiopatologia da doença (Cortese et al. 2019; Fogel 2018).

Apesar de constituir aproximadamente metade dos diagnósticos de ataxia cerebelar recessiva, a Ataxia de Friedreich possui poucas descrições na literatura de associação com epilepsia, tendo esse achado prevalência de 1,43% (Dürr et al. 1996) a 8% (Remillard et al. 1976), sendo uma manifestação, portanto, infrequente da doença.

Há descrições de epilepsia nas seguintes doenças (Vaclav et al. 2016): Síndrome de Ataxia Teleangectasia, ataxia autossômica recessiva do tipo 3 (ARCA3), ARCA12 e ARCA13, Ataxia Espástica Autossômica Recessiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS), Xantomatose Cerebrotendínea (CTX), Niemann-Pick tipo C (NPC), Ataxia por deficiência de Vitamina E e Deficiência de Coenzima Q10.

Até a presente data, não há descrições de epilepsia em pacientes com CANVAS, porém trata-se de uma doença de descrição recente e de características fenotípicas cuja descrição encontra-se em expansão (Gisatulin et al. 2020; Cortese et al. 2019; Silveira; Bennett 2023).

### 2.1.3 Ataxias cerebelares ligadas ao X

Dentre os representantes desse grupo que apresentam epilepsia como característica clínica, destaque se dá para a Síndrome de Christianson, descrita em 1999, em famílias sul-africanas. Esta síndrome se caracteriza por déficit intelectual moderado a grave, epilepsia, ataxia de tronco, hipercinesia, malformações craniofaciais leves, oftalmoplegia, ausência de linguagem, microcefalia adquirida, atrofia cerebelar e do tronco encefálico (Christianson et al. 1999).

Crises epilépticas generalizadas e de difícil controle são a regra da evolução da doença, havendo descrições de síndrome de Lennox-Gastaut e quadros de ponta onda contínuo durante o sono (antigamente chamado de estado de mal elétrico durante o sono), assim como estado de mal epiléptico (Ikeda et al. 2020).

### 2.1.4 Ataxias cerebelares padrão de herança mitocondrial

As doenças incluídas nesse grupo apresentam padrão de herança relacionado a genes mitocondriais. Algumas características comuns do grupo epilepsia, envolvimento retiniano, surdez neurosensorial, miopatia e fibras rasgadas vermelhas (*red ragged fibers*), oftalmoplegia, ptose, distúrbios do movimento e neuropatia periférica. A ataxia nesses casos é mista (cerebelar e sensitiva) (Teive; Ashizawa 2015).

Encontram-se descritas nesse grupo as doenças que afetam genes que codificam enzimas da cadeia respiratória, proteínas de reparo do DNA mitocondrial, podendo apresentar localização em genes mitocondriais ou nucleares (Beaudin et al. 2017).

Duas doenças merecem menção desse grupo: SANDO, do inglês *sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoplegia*, causada por mutações em homozigose ou heterozigose composta no gene POLG (polimerase gama). Apresenta

padrão de herança autossômico recessivo e outras mutações recessivas ou dominantes no mesmo gene podem levar também à oftalmoplegia externa progressiva (PEO, do inglês *progressive external ophthalmoplegia*) (Rahman; Copeland 2019). Ataxia espinocerebelar com epilepsia (SCAE, do inglês *spinocerebellar ataxia with epilepsy*) é uma variante associada com maior prevalência de migrânea e epilepsia (Winterthun et al. 2005).

Apesar de ter padrão de herança autossômica dominante, apresenta dano secundário importante e diversas deleções múltiplas no DNA mitocondrial, resultantes da disfunção da enzima POLG, responsável pela replicação do DNA mitocondrial. Mutações do gene POLG podem representar até 10% das doenças mitocondriais monogênicas, determinando um espectro contínuo de doenças desde distúrbios relacionados à microcrebrohepatopatia da infância, PEO, SANDO, SCAE, bem como uma das causas mais importantes de epilepsia de origem mitocondrial. Nesses casos, há predomínio de crises focais motoras, crises mioclônicas e estado de mal epilético. Apesar de nenhuma medicação anticrise ter sido estudada em ensaios randomizados, há preferência pelo uso de bloqueadores de canais de sódio, como a lamotrigina, devendo-se evitar o uso de ácido valproico pelo risco de hepatotoxicidade (Rahman; Copeland 2019).

A outra doença desse grupo é a epilepsia mioclônica com fibras rasgadas vermelhas (MERRF, do inglês *myoclonic epilepsy with red ragged fibers*), de padrão de herança mitocondrial, com mutações descritas em vários genes, a qual é descrita na seção seguinte das epilepsias mioclônicas progressivas.

#### 2.1.5 Epilepsias Mioclônicas Progressivas (PME)

O grupo de doenças das epilepsias mioclônicas progressivas se caracteriza por um curso progressivo de epilepsia mioclônica refratária ao tratamento com medicações antiepiléticas. Classicamente, descrevem-se como mioclonias de ação, geralmente desencadeadas por estímulo tátil, sonoro ou visual, também podendo estar presente ao repouso. Além das mioclonias, apresenta outros tipos de crises, como as tônico-clônicas com disseminação bilateral e crises disperceptivas. Ainda, apresenta declínio cognitivo em graus variados e ataxia cerebelar. Algumas características que diferenciam esse grupo das demais epilepsias mioclônicas (como a epilepsia mioclônica juvenil) são: 1) Curso clínico progressivo; 2) Resistência ao

tratamento com medicação anticrise e 3) Lentificação da atividade de fundo no eletroencefalograma (Malek et al. 2015).

Onze doenças são descritas nesse grupo. À exceção da DRPLA, são doenças de padrão de herança autossômico recessivo.

A primeira, descrita em 1901, é a doença de Unverricht-Lundborg (ULD), ou EPM tipo 1. É a mais prevalente, inicia-se dos 6 aos 16 anos de idade com quadro de mioclonias desencadeadas por estímulos. Na evolução, há progressão para um quadro de ataxia cerebelar, tremor intencional, disartria e declínio cognitivo.

A doença de Lafora, ou EPM tipo 2 foi descrita em 1911, com quadro de início na infância e adolescência de mioclonias de ação, crises tonico-clônicas com disseminação bilateral, alucinações visuais e declínio cognitivo. É uma doença a qual a fisiopatologia está associada a um distúrbio do glicogênio e metabolismo de carboidratos, o que leva ao acúmulo de poliglicosanos e formação dos corpos de Lafora (achados patognomônicos) no sistema nervoso central (SNC) e na pele.

MERRF é uma doença de herança mitocondrial multisistêmica, afetando tanto o SNC quanto os demais órgãos. O aparecimento dos sintomas geralmente é na infância com mioclonias, seguido de crises tônico-clônicas com disseminação bilateral, fraqueza muscular, ataxia e demência. Outros achados associados são baixa estatura, perda auditiva, atrofia óptica, cardiomiopatia e a síndrome de Wolff-Parkinson-White (feixe anômalo das vias de condução elétrica cardíacas). O achado histológico clássico na biópsia muscular é a presença de fibras vermelhas rasgadas (*red ragged fibers*) (Fukuhara et al. 1980; Lorenzoni et al. 2014; Malek et al. 2015). Vale lembrar que mioclonias não são comuns nos distúrbios mitocondriais (3,6%) sendo mais proeminentes na MERRF (Mancuso et al. 2014), geralmente de origem cortical (Lorenzoni et al. 2011).

Geneticamente, vários são os genes descritos que causam a MERRF, mais comumente relacionados a mutações no DNA mitocondrial que codifica o RNA transportador para diferentes aminoácidos (descrição clássica, para a lisina) (Fukuhara et al. 1980; Lorenzoni et al. 2011, 2014).

A Lipofuscinose Ceroide Neuronal (CLN) constitui um grupo de doenças heterogêneas hereditárias neurodegenerativas relacionadas à disfunção lisossomal. Clinicamente manifestas como declínio cognitivo e motor progressivo, crises tônico-clônicas com disseminação bilateral e mioclônicas, perda visual e ataxia cerebelar. O prognóstico é reservado. Apresenta classificações fenotípicas e genotípicas (CLN 1 a

14), com razoável variabilidade. A maioria apresenta padrão de herança autossômico recessivo, mas formas tardias podem apresentar padrão autossômico dominante. Achados de biópsia apresentam alterações estruturais e ultraestruturais que auxiliam no diagnóstico (Malek et al. 2015).

A Sialidose tipo 1 (Síndrome mioclônica com manchas vermelho cereja) é também uma doença lisossomal causada pela deficiência da enzima alfa-N-acetilneuraminidase 1 (codificada pelo gene NEU1). Caracteriza-se por epilepsia mioclônica, perda visual evoluindo com ataxia e hiperreflexia que se desenvolvem na segunda ou terceira década de vida. Classicamente são descritas as manchas vermelhas cereja maculares (*macular cherry red spots*), mas estas não são patognomônicas da condição.

A DRPLA é uma doença hereditária com padrão de herança autossômico dominante, com diferentes fenótipos de manifestação conforme a idade de início da doença. Na forma mais precoce é manifesta por epilepsia, mioclonias, ataxia cerebelar, coreoatetose, demência e sintomas psiquiátricos. É uma doença de poliglutamina, causada por expansão de trinucleotídeos CAG no éxon 5 do gene ATN1, que codifica a proteína atrofina 1. Apresenta o fenômeno de antecipação, principalmente se o gene for herdado da linhagem paterna. Os fenótipos que apresentam epilepsia mioclônica progressiva geralmente estão mais relacionados a um maior número de repetições CAG no gene (Malek et al. 2015).

Outras doenças no grupo das epilepsias mioclônicas progressivas são: Síndrome de mioclonias de ação e falência renal, mioclonias progressivas relacionadas ao gene PRICKLE1, epilepsia mioclônica progressiva do mar Norte, gangliosidose GM2 (Doença de Tay-Sachs e suas variantes) e doença de Gaucher.

### 2.1.6 Canalopatias

As canalopatias, grupo de doenças que envolvem alteração de funções dos canais iônicos no sistema nervoso central, eram inicialmente conhecidas como causadores de doenças neurológicas de apresentação episódica – como a migrânea hemiplégica familiar, ataxias episódicas e algumas síndromes epilépticas. Entretanto, diversas evidências apontam para um dano crônico dessas doenças no cerebelo como a presença de atrofia cerebelar, perda das células de Purkinje no córtex e achados clínicos de ataxias progressivas nessa população (Bushart; Shakkottai 2022).

Revisões recentes sobre o assunto elencam um número considerável de doenças como a etiologia para apresentações fenotípicas de epilepsia e ataxia cerebelar (Vaclav et al. 2016). Há importante variabilidade entre as doenças e os fenótipos podem se apresentar desde epilepsias relacionadas à idade com pouco acometimento neurológico até encefalopatias epiléticas com marcado comprometimento do desenvolvimento neurológico e intelectual. Um padrão pode ser observado em algumas dessas doenças: início na infância com um predomínio de crises epiléticas que diminuem sua frequência com o passar dos anos com o desenvolvimento sináptico e maturação das conexões cerebrais, com sintomas motores de ataxia e outros distúrbios do movimento sendo mais evidentes na infância tardia, adolescência e idade adulta (Bartolini et al. 2020).

Dentre as doenças por mutações que afetam os canais de sódio, a mais estudada é a epilepsia mioclônica grave da infância (síndrome de Dravet) – causada por mutações no gene SCN1A. A apresentação clássica da doença é ao redor de 6 meses de idade de crises epiléticas inicialmente febris que progridem em frequência e gravidade. Nos pacientes que atingem a infância tardia e adolescência, relata-se ataxia cerebelar em 37-50% dos pacientes (Akiyama et al. 2010; Genton et al. 2011; Martin; Kümmerle 2022). Outros distúrbios de movimento como parkinsonismo e alterações de marcha (*crouching gait*, ou marcha em postura agachada) também são descritos em adultos com a síndrome de Dravet (Selvarajah et al. 2022). Outras mutações no gene SCN1A podem causar fenótipos mais agressivos, como a Encefalopatia Epilética e do Desenvolvimento tipo 6 – DEE 6- também com a descrição de ataxia cerebelar (Sadleir et al. 2017). Também são descritos casos de ataxia associada a epilepsia em pacientes com mutações nos genes de canais de sódio SCN2A (Schwarz et al. 2019) e SCN8A (Larsen et al. 2015) .

As canalopatias associadas a mutações dos canais de potássio são comumente causa de síndromes epiléticas e encefalopatias epiléticas. Há descrição de achados de ataxia cerebelar e epilepsia nas seguintes doenças: síndrome de Liam Wang (KCNMA1), síndrome EAST - epilepsia, ataxia, surdez neurossensorial e tubulopatia – (KCNJ10), encefalopatia epilética e do desenvolvimento tipo 7 (KCNQ2), encefalopatia epilética e do desenvolvimento tipo 24 (HCN1), distúrbio do neurodesenvolvimento com ou sem anormalidades do movimento ou do comportamento (KCNN2) e a epilepsia mioclônica progressiva tipo 3 ou também conhecida como neuropilofuscinose ceróide neuronal tipo 14 (KCTD7) (Bartolini et al.

2020; Bushart; Shakkottai 2022; Vaclav et al. 2016; Mochel et al. 2020; Nava et al. 2014 ).

As doenças relacionadas aos canais de cálcio também podem ser relacionadas a síndromes de ataxia e epilepsia. As mais classicamente descritas são as mutações do gene CACNA1A que podem causar 4 doenças reconhecidas: migrânea hemiplégica familiar do tipo 1 (FHM1), ataxia episódica do tipo 2 (EA2), ataxia espinocerebelar do tipo 6 (SCA 6) e encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento tipo 42 (DEE 42) – esta última com o fenótipo mais grave de todos, geralmente causado por mutações bialélicas, apresentando epilepsia, comprometimento cognitivo, autismo e sintomas cerebelares (Reinson et al. 2016). Apesar de os sintomas de ataxia terem descritos em graus variáveis todas essas 4 doenças causadas por mutações no gene CACNA1A, nem todas essas doenças apresentam manifestações de epilepsia. A ataxia espinocerebelar do tipo 6 (SCA 6), doença causada por expansão da repetição trinucleotídica CAG no gene referido, cursa com um quadro de ataxia isolada e lentamente progressiva, sem descrições de epilepsia ou crises epiléticas. Já na migrânea hemiplégica familiar do tipo 1 (FHM1), ataxia episódica do tipo 2 (EA2) são descritas crises epiléticas de ausência (Bartolini et al. 2020). Mutações no gene CACNA1G também podem ser causa de canalopatias que cursam com um fenótipo mais agressivo da ataxia espinocerebelar tipo 42 (SCA42 ND) com início precoce na infância de atraso de desenvolvimento psicomotor, atrofia cerebelar, espasticidade, hipodontia em graus variáveis e encefalopatia epilética (Chemin et al. 2018).

É importante citar, por fim, a descrição de achado de ataxia cerebelar em outras canalopatias que possuem manifestação de epilepsia: ataxia episódica tipo 6 (canais de cloreto/transportadores de glutamato – gene SLC1A3/EAAT1) (Jen et al. 2005), migrânea hemiplégica familiar tipo 2 (Na/K/ATPase – gene ATPA1) (Bartolini et al. 2020 e Spadaro et al. 2004) e na epilepsia do lobo frontal noturna tipo 2 (canal relacionado a receptor nicotínico CHRNA4) – descrito achados de ataxia em um único paciente com mais de 100 crises epiléticas por dia. Ataxia não é um achado comumente descrito nas epilepsias do lobo frontal noturnas (Derry et al. 2008).

## 2.2 NEUROFISIOLOGIA DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA

Nesta seção, se faz uma breve revisão das características neurofisiológicas das ataxias cerebelares e epilepsia, com ênfase para os aspectos eletroencefalográficos.

### 2.2.1 Aspectos Eletroencefalográficos

A maior parte dos estudos que realizaram eletroencefalogramas (EEG) em pacientes com ataxia cerebelar e epilepsia se baseia em exames de rotina ambulatoriais. Dessa forma, existe certa limitação da capacidade diagnóstica para atividade epileptiforme e registro de crises epiléticas com esse método (Burkholder et al. 2016 e Lee et al. 2013; Salinsky et al. 1987).

A maioria dos achados eletroencefalográficos nos grupos de pacientes com ataxia cerebelar e epilepsia são inespecíficos. Entretanto, algumas séries de pacientes fazem descrição dos achados mais frequentes. Nas SCAs 1, 2 e 17 pacientes não apresentam achados específicos (Rasmussen et al. 2001). Na DRPLA apresentam surtos de alentecimento frontal e central, com descargas ponta-onda difusas (Ilg et al. 2018) Na SCA10 há descrição de presença de alentecimento difuso e desorganização da atividade de fundo, atividade epileptiforme focal unilateral ou bilateral (Grewal et al. 2022) ou sem anormalidades (Teive et al. 2004). Na ataxia de Friedreich, o achado mais frequente é o alentecimento difuso ou ritmos anormais na atividade de fundo (Remillard et al. 1976). Na ARSACS, a descrição de 2 pacientes com epilepsia de uma família francesa demonstrou atividade ponta onda (epileptiforme) generalizada (Anheim et al. 2008). No grupo das epilepsias mioclônicas progressivas, em séries de pacientes com ULD, a maioria dos pacientes demonstrou atividade epileptiforme generalizada. Assim como 85% dos pacientes com doença de Lafora. Nessa última, a anormalidade mais frequente o alentecimento da atividade de fundo, descargas epileptiformes focais (em 1/3 dos pacientes) e 25% apresentaram resposta à fotoestimulação (Malek et al. 2015). Nas doenças mitocondriais, a resposta fotomioclônica pode ser um diferencial diagnóstico eletroencefalográfico (Ilg et al. 2018). Nos pacientes com MERRF, as anormalidades mais descritas são o alentecimento da atividade de fundo, atividade epileptiforme generalizada e a presença de resposta positiva à fotoestimulação (Lorenzoni et al. 2011). Em pacientes

adultos com a síndrome de Dravet e ataxia cerebelar, os principais achados eletroencefalográficos foram: lentificação difusa não rítmica (em 35,5%), atividade epileptiforme generalizada e multifocal (em 12,9%), atividade epileptiforme multifocal (em 41,9%), atividade epileptiforme bifrontal (em 16,1%). A resposta fotossensitiva também desaparece nos pacientes adultos. As crises evidenciadas pelo eletroencefalograma tendem a ser generalizadas e de predomínio noturno (90%) (Akiyama et al. 2010).

### 2.2.2 Outros Aspectos Neurofisiológicos

Outras características neurofisiológicas são relevantes no estudo das ataxias e epilepsias. Enfoque especial se dá para o Potencial Evocado Somatosensitivo (PESS) e a avaliação neurofisiológica das mioclônias.

É bem descrito na literatura que as doenças do grupo das epilepsias mioclônicas progressivas apresentam ondas gigantes no PESS. Na Doença de Lafora esse número é de 67% dos pacientes, na ULD 50%, na CLN é de 25%. A menor parte dos pacientes com MERRF apresentam esse achado (Ilg et al. 2018; Malek et al. 2015).

Vale também citar as contribuições dos estudos neurofisiológicos das mioclônias nesse grupo de doenças. Sabe-se que as mioclônias podem ser originadas em qualquer região das vias motoras (cortical, subcortical, medula espinhal e nervos periféricos). Dessa forma, é importante estabelecer a origem das mioclônias através de avaliação poligráfica (EEG, Eletromiografia e PESS), realizando-se promediação reversa (*back averaging*) com base no abalo mioclônico (*jerk-locked averaging*). Dessa maneira, permite-se definir a mioclonia cortical como: 1) aquela que apresenta ponta no EEG originando-se em região somatotopicamente correspondente ao córtex motor responsável pelo controle do grupamento muscular afetado pelos abalos mioclônicos; 2) a presença associada de ondas gigantes no PESS e 3) O reflexo C com latência prolongada e retorno exagerado. Essas características falam a favor de uma hiperexcitabilidade cortical (Shibasaki 2012).

## 2.3 NEUROIMAGEM DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA

Os aspectos de neuroimagem são importantes para a avaliação das ataxias cerebelares e também da epilepsia. Não apenas para realizar diferenciação entre ataxias primárias e secundárias, mas também para auxílio diagnóstico com algumas características que são mais frequentes em cada uma das doenças. Alguns aspectos mais importantes são descritos nessa seção, com o enfoque nos achados de ressonância magnética.

Na avaliação das Ataxias cerebelares há predomínio de achados de atrofia cerebelar. Entretanto, algumas condições como a ataxia de Friedreich em fases iniciais não apresentam esse achado.

Na avaliação das SCAs, a atrofia cerebelar pura é um achado comum a diversos tipos de doenças. Na SCA 10, há presença da atrofia dos hemisférios cerebelares e do vermis cerebelar. Na SCA1, descreve-se a presença de atrofia olivopontocerebelar e da substância branca. Também é descrita a redução de sinal nas imagens com tractografia no bulbo e nos pedúnculos cerebelares médios. O sinal da cruz (*hot cross bun sign*) pode ser encontrado na ponte nos pacientes com SCA 1 (lembrando que este sinal é classicamente descrito para a atrofia de múltiplos sistemas do tipo cerebelar – MSA-c). Na SCA2 encontra-se também atrofia olivopontocerebelar, porém de maneira mais pronunciada que na SCA1. Também apresenta redução substância branca pontina, nos pedúnculos cerebelares médios, ao redor do núcleo denteado, lobos frontal, temporal e precúneo. O achado mais comum é o achatamento da parte inferior da ponte devido à atrofia, dado este correlacionado à gravidade da doença e velocidade das sácades. Também pode apresentar o sinal da cruz. Na SCA7, há presença de atrofia pontocerebelar, mais pronunciada na ponte, porém sinais de redução do volume da substância branca hemisférica e do volume cortical (giro para-hipocampal, ínsula, giro do cíngulo, giros pré e pós central, lobos parietais e occipitais) indicam um acometimento extenso extracerebelar da doença (Meira et al. 2019).

No grupo das ataxias recessivas, atenção deve ser dada para os quadros que podem não apresentar atrofia cerebelar: ataxia de Friedreich e ataxia por deficiência de vitamina E (que podem também demonstrar atrofia da medula espinhal cervical), abetalipoproteinemia e doença de Refsum. As demais entidades apresentam graus variáveis de atrofia cerebelar com outros achados que podem ser sugestivos de

determinadas doenças, como hipointensidades lineares pontinas em T2 na ARSACS, alterações de substância branca cerebelar (CTX, SANDO) ou cerebral (ARCA2 e CTX) (Anheim et al. 2012).

Por fim, no grupo das epilepsias mioclônicas progressivas, destacam-se: na ULD geralmente a neuroimagem é normal; em LD pode haver alterações em neuroimagem funcional demonstrando hipometabolismo em regiões posteriores no início da doença. Em pacientes com MERRF, os achados podem ser normais ou atrofia cerebral difusa progressiva. As demais doenças demonstram graus variáveis de atrofia pontina, cerebelar ou ambas (Orsini et al. 2019).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo descritivo e analítico para caracterizar dados clínicos da ataxia cerebelar e epilepsia (padrão de herança, tempo de doença, gravidade, sintomas associados, tratamento da epilepsia e resposta a este), diagnóstico genético, características eletroencefalográficas e de neuroimagem em pacientes com ataxia cerebelar e epilepsia em pacientes de um serviço terciário de neurologia no Sul do Brasil.

#### 3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E CENTROS PARTICIPANTES

O presente estudo incluiu pacientes avaliados no ambulatório de ataxias cerebelares do serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Este foi o centro responsável pela coordenação da pesquisa, recrutamento e inclusão dos pacientes, coleta das informações clínicas, de neuroimagem e eletroencefalografia. O estudo contou com parceria com o laboratório Genetika e com o *Krembil Neuroscience Epilepsy Genetics Program* da *University Health Network* da Universidade de Toronto, responsável pela análise genética.

#### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão utilizados foram: pacientes que apresentem diagnóstico de ataxia cerebelar de origem hereditária e epilepsia.

Pacientes em que o diagnóstico de ataxia cerebelar aponta para uma causa hereditária inequívoca, após exclusão das demais etiologias secundárias.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão estabelecidos são: ausência de dados de seguimento e avaliação clínica, dados insuficientes, outra etiologia mais provável descoberta na investigação para o quadro de epilepsia, outra etiologia determinada para o quadro de ataxia (adquirida).

### 3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Pesquisa através de avaliação presencial e dados registrados em prontuário médico e resultados de exames complementares.

#### 3.4.1 Avaliação Clínica da Ataxia Cerebelar

Os dados utilizados para a avaliação da ataxia são: idade, sexo, idade de início dos primeiros sintomas, tempo de doença, padrão de herança, diagnóstico clínico, sintomas e sinais associados, gravidade dos sintomas (através da escala SARA – escala para avaliação e graduação da ataxia – (Schmitz et al. 2006), a qual pontua de 0 a 40 com base em dados clínicos, sendo 0 ausência de ataxia e 40 a doença com maior gravidade.

#### 3.4.2 Avaliação Clínica da Epilepsia

Os dados utilizados para a avaliação da epilepsia são: idade, sexo, idade de início do quadro, tempo de doença, descrição do tipo de crise inicial e atual, classificação do tipo de crise, conforme recomendações da ILAE (Fisher et al. 2017; Scheffer et al. 2017). Também o tratamento instituído e a resposta ao tratamento (parcial, ausente ou total), através da frequência inicial e atual das crises (no momento da avaliação), uso de monoterapia ou politerapia.

### 3.5 AVALIAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA

Dados referentes aos laudos de EEG realizados como parte da investigação diagnóstica das epilepsias (e, portanto, exames de rotina, de aproximadamente 30 minutos de duração, seguindo protocolos ambulatoriais) laudados por neurologistas com formação em neurofisiologia.

### 3.6 ESTUDOS DE NEUROIMAGEM

Dados referentes a exames complementares de neuroimagem (no caso, ressonância magnética do crânio) que foram realizados como parte da investigação

diagnóstica do quadro de ataxias. Analisadas sequências ponderadas em T1, T2, FLAIR, T2\*Gradiente/SWI, difusão, sem contraste.

### 3.7 AVALIAÇÃO GENÉTICA

Foram avaliados os diagnósticos genéticos dos pacientes do presente estudo da seguinte forma: pacientes que já possuíam um diagnóstico genético de sua condição neurológica que explicasse o quadro de ataxia e epilepsia (por sequenciamento de genes por painéis ou análise do exoma) foram considerados conforme os resultados prévios.

Pacientes os quais apresentavam ataxia e epilepsia sem diagnóstico genético prévio e sem histórico familiar de epilepsia em parentes de primeiro grau foram selecionados para análise através de técnicas de NGS— por sequenciamento completo do genoma (WGS – *Whole Genome Sequencing*) em parceria com a Universidade de Toronto (sob responsabilidade da Prof<sup>a</sup> Dra. Danielle Molinari de Andrade), por DNA extraído de amostras de sangue periférico e saliva, coletados em tubos sucção a vácuo com EDTA, nos quais a extração do DNA fica a encargo do Laboratório Genetika, sob responsabilidade do Prof. Dr. Salmo Raskin.

### 3.8 ANÁLISE DE SUBGRUPOS:

Os pacientes foram divididos em subgrupos para a análise comparativa conforme algumas características:

1) a primeira apresentação do quadro: ataxia cerebelar, epilepsia ou simultânea – esta última considerada quando havia diferença menor ou igual a 2 anos entre o aparecimento de cada uma das condições.

2) as características clínicas particulares da ataxia, epilepsia e padrão de herança em: 1) Ataxias cerebelares autossômicas dominantes (a ataxia cerebelar é o fenótipo preponderante, padrão de herança autossômico dominante); 2) Ataxia cerebelar autossômica recessiva (a ataxia cerebelar é o fenótipo preponderante, padrão de herança autossômico recessivo); 3) Epilepsias mioclônicas progressivas (epilepsia mioclônica é o fenótipo preponderante, apesar de apresentarem padrão de herança autossômica recessiva na maioria dos casos) 4) Encefalopatias epiléticas (epilepsia não mioclônica é o padrão preponderante, porém com importante acometimento cognitivo e do desenvolvimento neuropsicomotor).

3) pacientes que utilizavam como parte do tratamento anticrise bloqueadores de canal de sódio ou benzodiazepínicos comparados isoladamente com os que não utilizavam tal medicação. Essas medicações foram elencadas devido ao fato de sabidamente causarem ou piorarem sintomas de ataxia cerebelar.

### 3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Em conformidade com regulamentação do CEP HC-UFPR, projeto de pesquisa intitulado Avaliação de epilepsia em pacientes com ataxias progressivas CAAE 80490617.2.0000.0096, aprovado pelo parecer 2.479.269.

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram conduzidas através de um software de análises padronizado (Stata versão 18.0; StataCorp). Para a avaliação das variáveis clínicas gerais, análise de variância (ANOVA) foi empregada e valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

Para a comparação da frequência de crises e valores da escala SARA entre os subgrupos (por primeira apresentação e por diagnóstico) foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis como método de avaliação de variáveis não paramétricas. Ainda, para a avaliação dos dados referentes à classificação de controle de crises entre os subgrupos foi realizado o teste de qui-quadrado. Finalmente, para a análise comparativa entre os grupos que utilizavam bloqueadores de canal de sódio ou benzodiazepínicos e aqueles que não utilizavam, foi aplicado o teste de Mann-Whitney.

### 3.11 FONTES DE FINANCIAMENTO

Para o presente trabalho serão utilizadas apenas fontes próprias de financiamento.

## 4 RESULTADOS

Para a análise dos resultados do presente estudo, 48 pacientes preencheram os critérios de inclusão. 5 pacientes foram excluídos devido à ausência de dados clínicos e eletroencefalográficos importantes sobre a epilepsia. Sendo assim, 43 pacientes foram analisados, provenientes de 39 famílias, a maior delas com apenas 3 indivíduos que foram analisados nesse estudo. 7 pacientes analisados apresentavam algum histórico familiar de consanguinidade.

Quanto aos critérios de seleção para análise do sequenciamento completo do genoma 21 pacientes foram selecionados (48,8% do grupo de pacientes).

### 4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E ANÁLISE GERAL

Dos 43 pacientes analisados, 20 (46,5%) eram do sexo masculino e 23 (53,5%) do sexo feminino. A média de idade foi de 39,23 (DP 15,66) anos e a mediana de 41 anos. No grupo masculino, a média foi de 42,75 (DP 14,99) anos e do grupo feminino de 38 (DP 15,93) anos. A análise de variância não demonstrou diferença estatística entre os grupos, conforme demonstrado na TABELA 1.

Também foram analisadas as características clínicas relevantes ao grupo de todos os 43 pacientes analisados (TABELA 2). Quanto ao início dos sintomas de ataxia cerebelar, a média de idade foi de 22,67 (DP 15,96) anos, tempo médio de doença de 16,88 (DP 11,04) anos. A gravidade dos sintomas de ataxia, avaliada pela escala SARA, demonstrou média de 17,86 (DP 6,83). No tocante à epilepsia, a idade de início média foi de 21,15 (DP 17,96) anos e mediana de 17 anos. O tempo de doença médio foi de 20,04 (DP 13,61) anos. A mediana da frequência de crises foi de 12 crises por ano, antes de instituição de tratamento.

TABELA 1 – IDADE DOS PACIENTES

IDADE DOS PACIENTES			
Gênero	Média (DP)	Mediana	Valor p
Masculino	42,75 (14,99)	48	0,17
Feminino	36,17 (15,92)	38	

Fonte: O autor (2023).

TABELA 2 – ANÁLISE GERAL

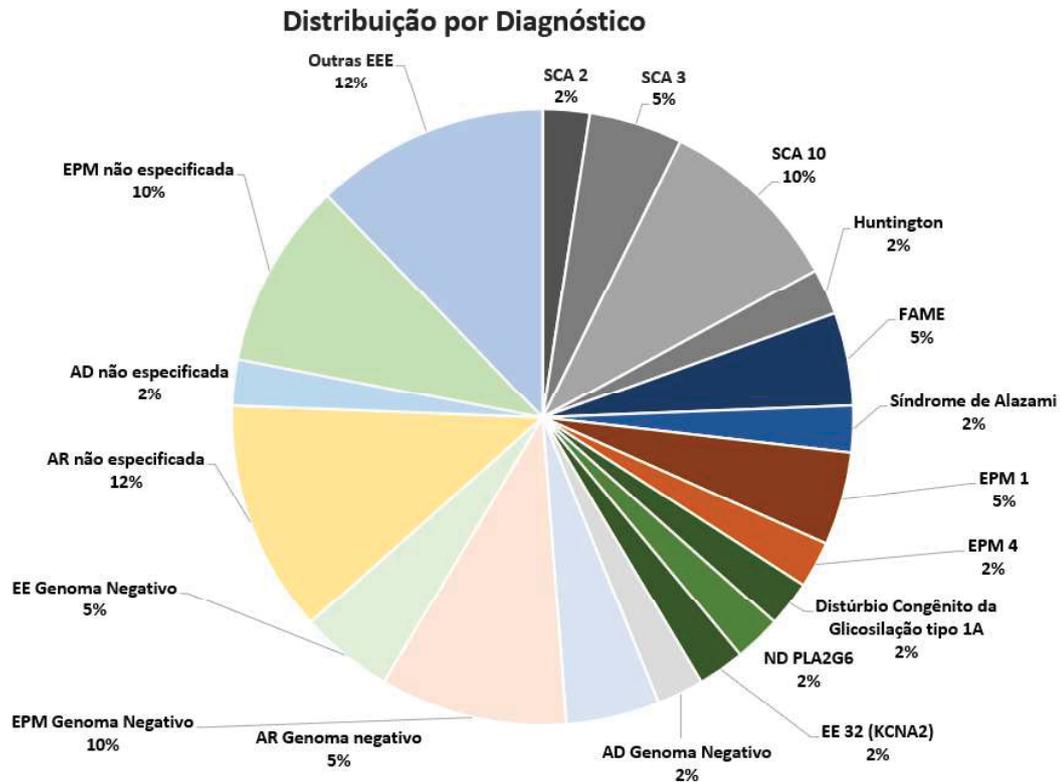
<b>ANÁLISE GERAL</b>		
<b>Ataxia</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana</b>
Idade de início (anos)	22,67 (15,96)	21
Tempo de Doença	16,88 (11,04)	16
SARA	17,86 (6,33)	17
<b>Epilepsia</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana</b>
Idade de início (anos)	21,15 (17,96)	17
Tempo de Doença (anos)	20,04 (13,61)	20
Frequência de crises (por ano) – antes do tratamento	764,18 (233,76)	12
Frequência de crises (por ano) – após o tratamento	72,26 (233)	0

Fonte: O autor (2023).

#### 4.2 ANÁLISE E DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Todos os 43 pacientes selecionados possuíam algum diagnóstico clínico neurológico estabelecido através de uma conjuntura de dados da história de evolução da doença, sintomas e sinais associados, padrões de herança, achados de imagem e eletroencefalográficos sugestivos. Dos 43 pacientes do grupo de estudo, 9 (20,93%) possuíam teste genético prévio considerado diagnóstico para suas respectivas doenças. 21 pacientes (48,84%) preencheram critérios de inclusão para realização de sequenciamento completo do genoma. Houve achado positivo de variantes sabidamente patogênicas em 61,9% dos pacientes submetidos ao sequenciamento do genoma. 38,1% foram considerados pacientes com ataxia + epilepsia com Genoma negativo (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – DIAGNÓSTICOS DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA



Legenda: Frequência dos diagnósticos específicos em pacientes com ataxia cerebelar e epilepsia. AD – Autossômico dominante. AR – Autossômico recessivo. EE – Encefalopatia epiléptica. EPM – Epilepsia mioclônica progressiva. FAME – Epilepsia mioclônica adulta familiar. KCNA2 – canal de potássio ativado por voltagem da subfamília A. ND PLA2G6 – Neurodegeneração associada à fosfolipase A2 Grupo 6. SCA – Ataxia espinocerebelar.

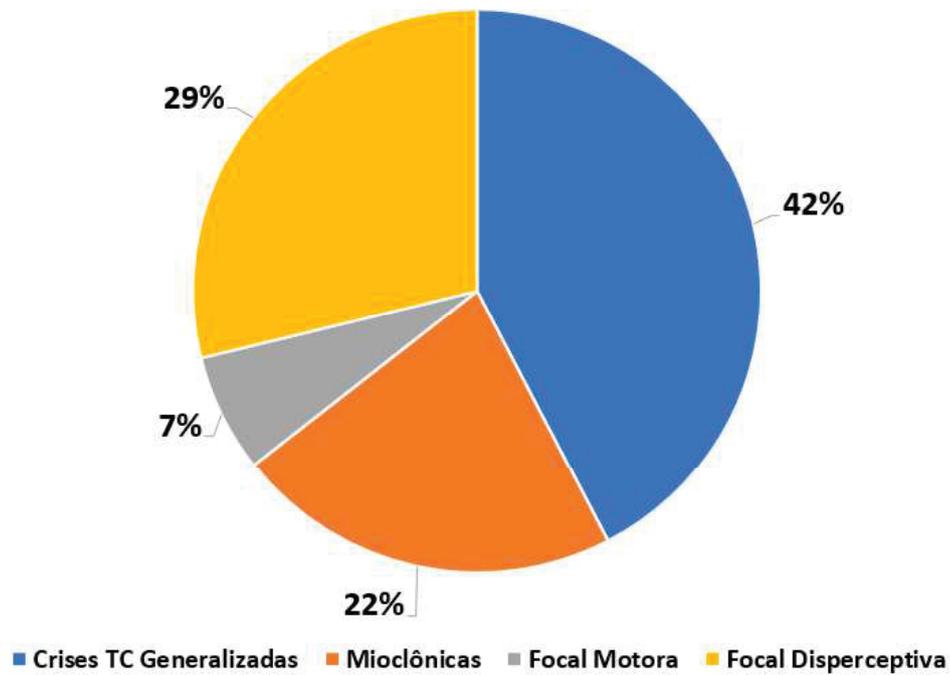
Fonte: O autor (2023).

#### 4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA EPILEPSIA

No que se refere à descrição do tipo de crise epiléptica que os pacientes apresentavam (dados não são excludentes entre si, visto que os pacientes podem apresentar mais de um tipo de crise), houve maior frequência das crises generalizadas tônico-clônicas (42%), conforme o GRÁFICO 2, seguidas pelas crises focais disperceptivas (29%) e crises generalizadas mioclônicas (22%). Crises focais motoras foram evidenciadas em 7% dos casos.

GRÁFICO 2 – CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

## Tipo de Crise Epiléptica

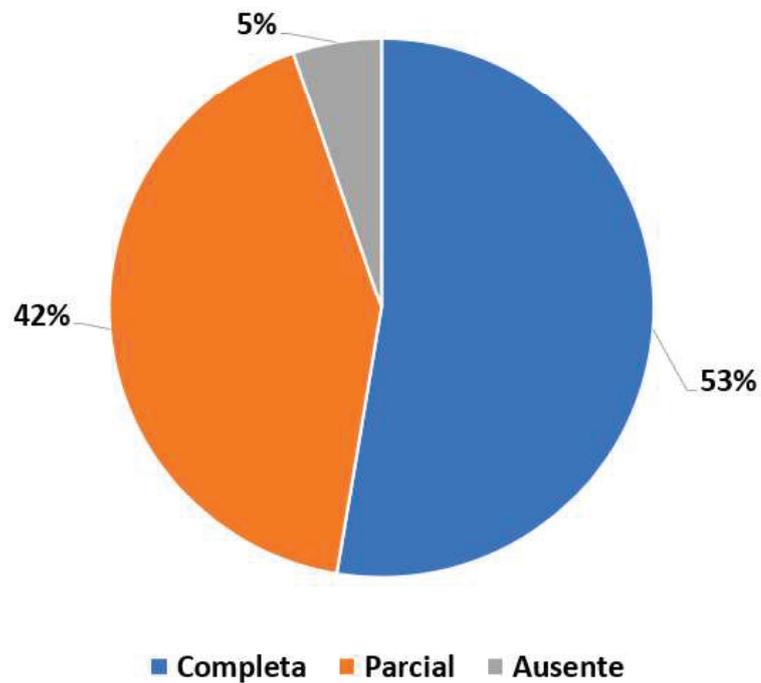


Legenda: TC - Tônico-clônica

Fonte: O autor (2023).

Como forma de analisar a gravidade relativa do acometimento das epilepsias, duas medidas foram realizadas: uma qualitativa – preenchimento de critérios de controle de crises (totalmente ou parcialmente controlada e não controlada) e uma quantitativa – a frequência de crises estimada por ano. Para esta última medida, descreve-se a análise pelos 4 subgrupos. 53% dos pacientes do estudo foram considerados como tendo uma resposta completa ao tratamento anticrise (GRÁFICO 3), tendo 42% resposta parcial e 5 % não respondendo ao tratamento

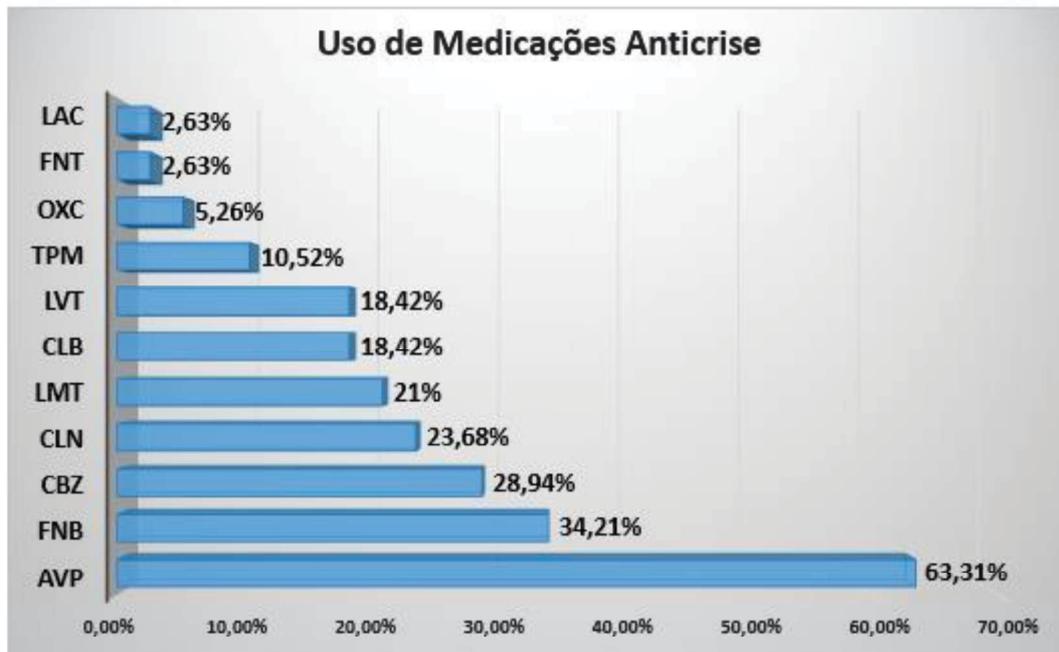
### Resposta ao Tratamento das Epilepsias



Fonte: O autor (2023).

Quanto ao uso de medicações anticrise (GRÁFICO 4), a maior prevalência foi de ácido valproico (63,21%), seguido pelo fenobarbital (34,21%), carbamazepina (28,94%), clonazepam (23,38%) e lamotrigina (21,05%). O uso de fenitoína foi descrito em um paciente (2,63%).

GRÁFICO 4 – USO DE MEDICAÇÕES ANTICRISE



Legenda: AVP – Ácido Valproico CBZ – Carbamazepina, CLB – Clobazam, CLN- Clonazepam, LAC – Lacosamida, LMT – Lamotrigina, LVT – Levetiracetam, OXC – Oxcarbazepina, FNB – Fenobarbital, FNT – Fenitoína, TPM – Topiramato

Fonte: O autor (2023).

#### 4.4 ACHADOS NEUROLÓGICOS ADICIONAIS DE RELEVÂNCIA

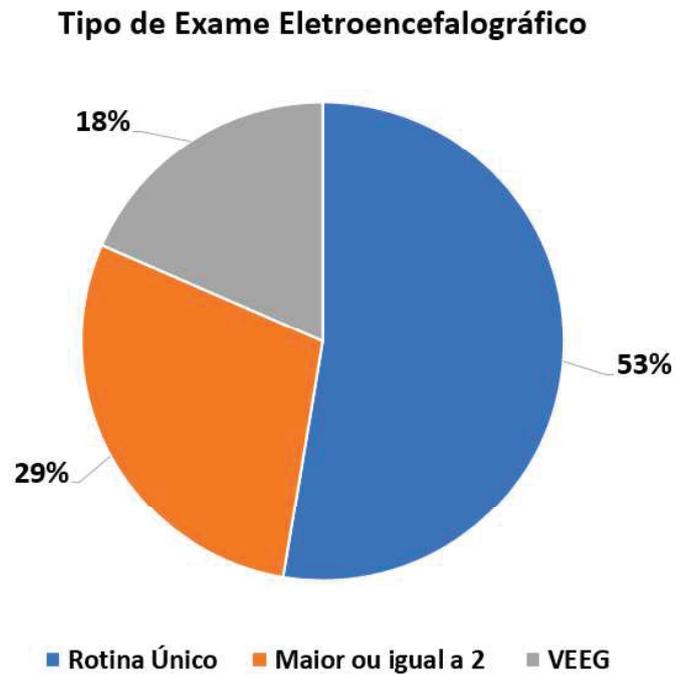
Alguns achados neurológicos encontrados comumente em associação às síndromes de ataxias cerebelares e epilepsia foram reportados no presente estudo. 14 pacientes (32,56%) apresentaram sinais de espasticidade e de liberação piramidal, 10 pacientes (23,25%) apresentaram sinais de neuropatia periférica, 9 pacientes (20,93%) apresentaram sintomas e sinais de comprometimento cognitivo/deficiência intelectual e 13 (30,23%) apresentaram mioclonias.

#### 4.5 CARACTERÍSTICAS ELETROENCEFALOGRÁFICAS

Quanto aos dados referentes ao eletroencefalograma, a maioria dos pacientes (53%) realizou somente um exame de rotina e ambulatorial (duração inferior a 2 horas). 29% realizou dois ou mais exames de rotina ambulatoriais e 18% realizaram videoeletroencefalograma (VEEG) com tempo de duração superior a 12 horas (GRÁFICO 5).

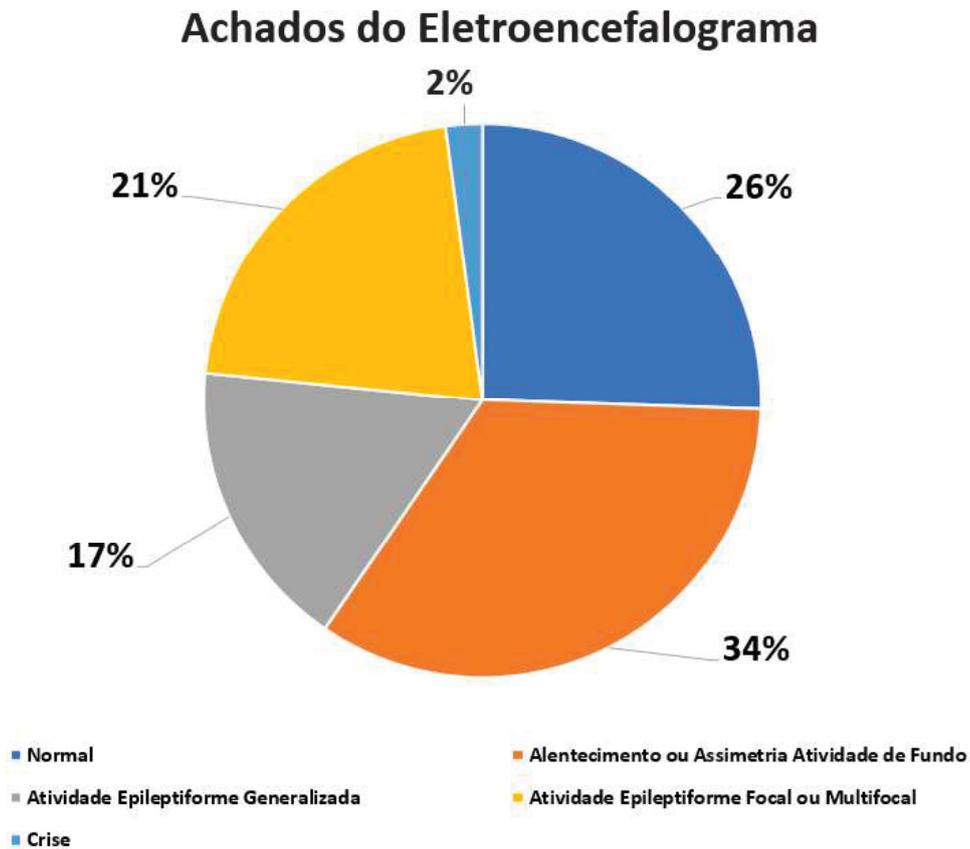
Em 26% dos exames de eletroencefalograma realizados nos pacientes desse estudo o exame foi normal. Assimetria, lentificação ou alguma outra anormalidade na atividade de fundo foi descrita em 34% dos pacientes; 21% dos pacientes apresentaram atividade epileptiforme focal ou multifocal, 17% apresentaram atividade epileptiforme generalizada e apenas 2% apresentaram crise registrada durante o exame (GRÁFICO 6).

GRÁFICO 5 – TIPO DE EXAME ELETROENCEFALOGRÁFICO REALIZADO



Fonte: O autor (2023).

GRÁFICO 6 – ACHADOS ELETROENCEFALOGRÁFICOS

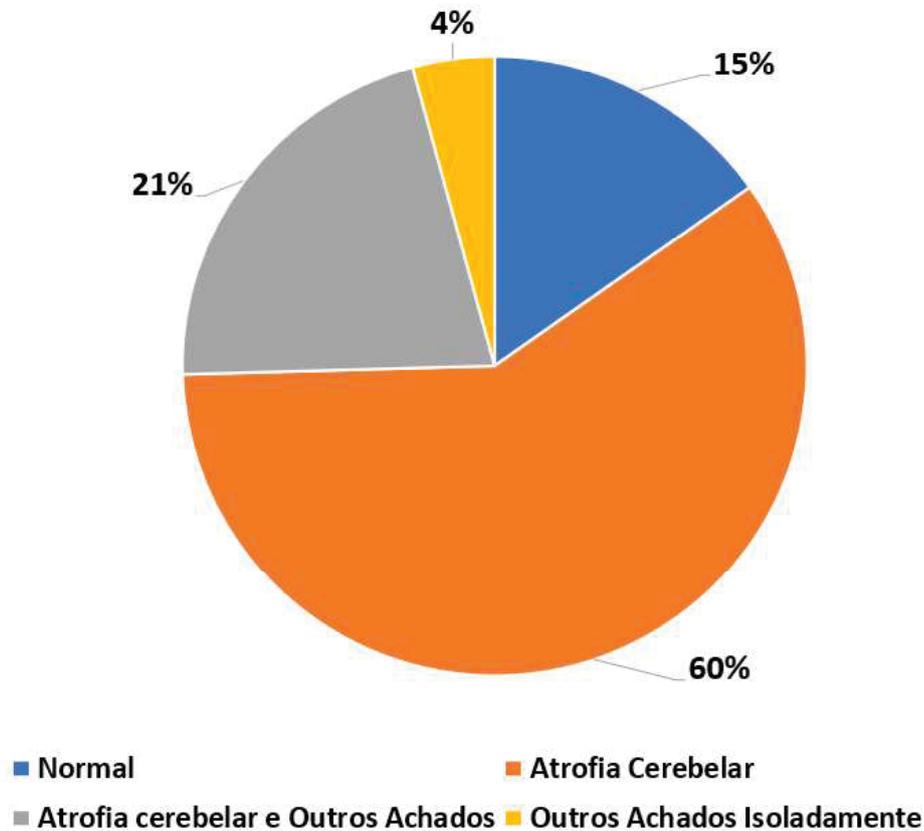


Fonte: O autor (2023).

#### 4.6 CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEM

Conforme representado no GRÁFICO 7, o achado mais comum de neuroimagem nos pacientes nesse estudo foi a atrofia cerebelar, presente em 60% dos casos de maneira isolada e em 21% dos casos associada a outros achados de imagem. 4 % dos pacientes apresentaram apenas outros achados de imagem sem atrofia cerebelar e em 15% dos pacientes o exame foi normal.

GRÁFICO 7 – ACHADOS DE NEUROIMAGEM

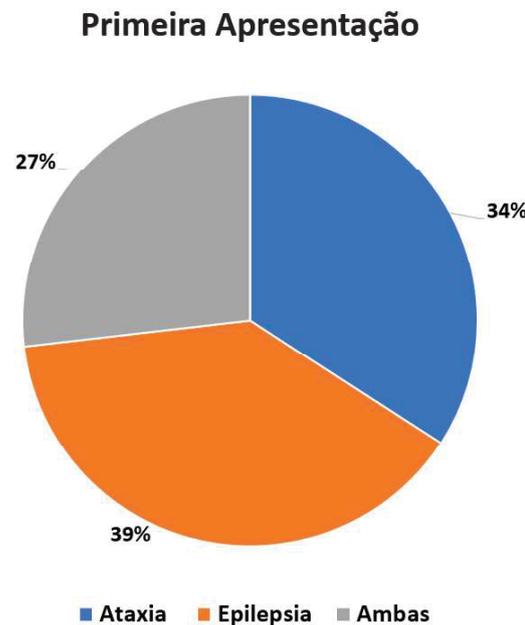
**Achados Ressonância Magnética**

Fonte: O autor (2023).

**4.7 ANÁLISE POR SUBGRUPO PELA APRESENTAÇÃO INICIAL**

Os pacientes também foram avaliados em subgrupos conforme a apresentação inicial da doença (GRÁFICO 8). Sendo assim, em 14 pacientes (34%) a ataxia foi a síndrome que se apresentou inicialmente, antecedendo o aparecimento da epilepsia em tempo maior ou igual a 3 anos. Em 16 pacientes (39%), a epilepsia precedeu o aparecimento da ataxia em pelo menos 3 anos. Onze pacientes (27%) apresentaram início síncrono de sintomas de ataxia ou epilepsia (simultâneo ou com uma diferença inferior a 2 anos entre o início de cada uma dessas síndromes). O intervalo de 2 anos foi escolhido por conta de permitir que houvesse uma maior capacidade de diferenciação quanto ao caráter progressivo versus estacionário das manifestações (especialmente atáxicas) e permitir maior diferenciação em uma análise retrospectiva.

GRÁFICO 8 – PRIMEIRA APRESENTAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES



Fonte: O autor (2023).

A média de tempo entre o aparecimento da primeira manifestação para a segunda foi de 12,57 anos (DP 13,76), a mediana foi de 9 anos.

No grupo em que houve precedência da ataxia cerebelar houve maior prevalência do diagnóstico de ataxias espinocerebelares (35%). No grupo em que a epilepsia precedeu o quadro, houve uma taxa maior de não diagnósticos (56,25%), porém com presença de 2 casos de epilepsia mioclônica confirmada e um suspeito. Ainda, 3 casos de ataxias cerebelares dominantes (18%) foram reportados neste grupo. No grupo em que o diagnóstico de ambas condições foi considerado simultâneo: ressalta-se a alta taxa de pacientes considerados “genoma negativo” a qual foi de 45%.

Quanto às análises das características de gravidade da ataxia e epilepsia (TABELA 3), os valores obtidos na avaliação da escala SARA foram similares entre os 3 grupos, não sendo demonstrada diferença estatisticamente significativa ( $p=0.36$ ). A comparação entre o controle de crises (aqueles considerados com resposta total ao tratamento anticrise) aponta para resultados superiores no grupo dos pacientes que apresentaram ataxia como primeira manifestação (72,7%), porém esse achado não foi estatisticamente significativo ( $p=0,609$ ).

TABELA 3 – ANÁLISE COMPARATIVA PELA PRIMEIRA APRESENTAÇÃO

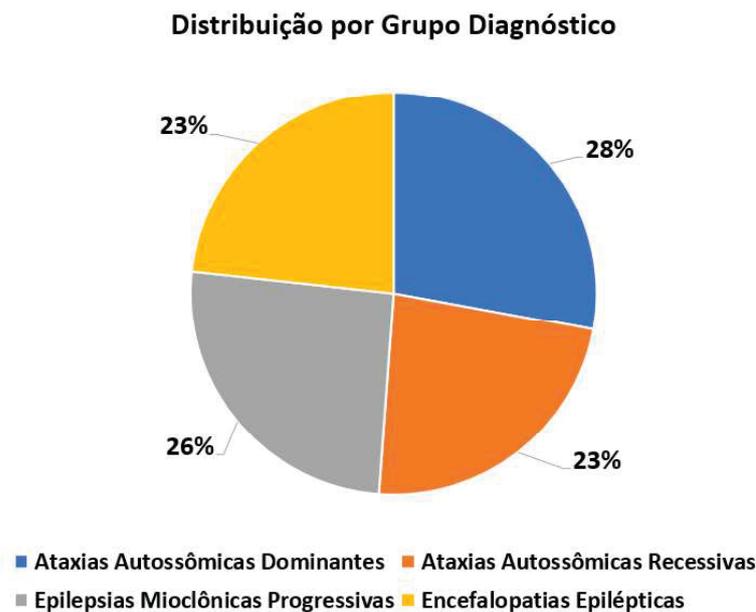
ANÁLISE COMPARATIVA PELA PRIMEIRA APRESENTAÇÃO				
	Ataxia	Epilepsia	Simultânea	p
SARA (mediana)	19	17	16	0,36
Frequência de crises (mediana crises/ano)	0	1	0	0,14
Resposta total ao tratamento (%)	72,7%	50%	33,33%	0,609

Fonte: O autor (2023).

#### 4.8 ANÁLISE POR SUBGRUPOS POR DIAGNÓSTICO

A seguir, é descrita a análise da comparação em subgrupos, com base nas características clínicas particulares da ataxia, epilepsia e padrão de herança. Os pacientes foram subdivididos em 4 grupos conforme características importantes da doença, conforme apresentado no GRÁFICO 9.

GRÁFICO 9 – DIAGNÓSTICOS DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA POR GRUPOS



Fonte: O autor (2023).

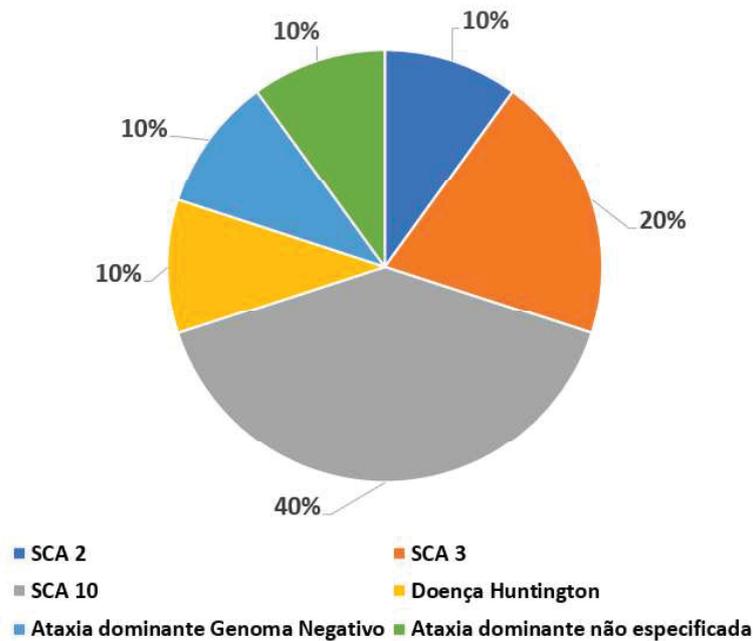
Os diagnósticos específicos para cada um dos 4 grupos com suas respectivas frequências também foram analisados:

No grupo das ataxias cerebelares autossômicas dominantes (GRÁFICO 10) o diagnóstico mais frequente foi da ataxia espinocerebelar do tipo 10 (SCA 10), seguida pela ataxia espinocerebelar do tipo 3 (SCA 3), doença de Huntington, ataxia

espinocerebelar do tipo 2 (SCA 2). Dois pacientes permaneceram sem diagnóstico definitivo, um deles sendo avaliado por sequenciamento do genoma.

GRÁFICO 10 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM ATAXIA CEREBELAR AUTOSSÔMICA DOMINANTE

### Diagnóstico por Doença - Autossômica Dominante

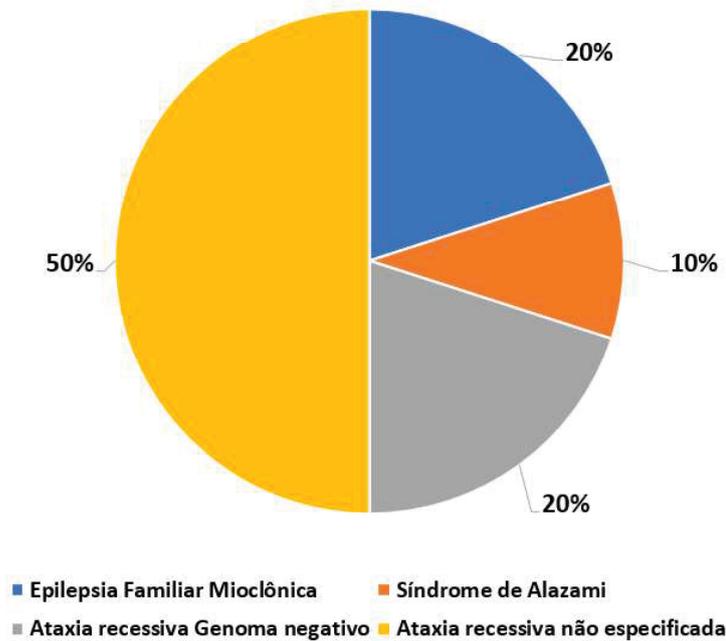


Fonte: O autor (2023).

No grupo dos pacientes com ataxias cerebelares autossômicas recessivas (GRÁFICO 11), mais da metade dos pacientes permaneceu sem ter um diagnóstico clínico ou genético específico. 20% dos pacientes permaneceram sem diagnóstico após realização do sequenciamento do genoma. Houve achado em 2 pacientes (20%) de epilepsia mioclônica familiar (FAME) e em 1 paciente de síndrome de Alazami.

GRÁFICO 11 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM ATAXIA CEREBELAR AUTOSSÔMICA RECESSIVA

### Diagnóstico por Doença - Ataxias Recessivas

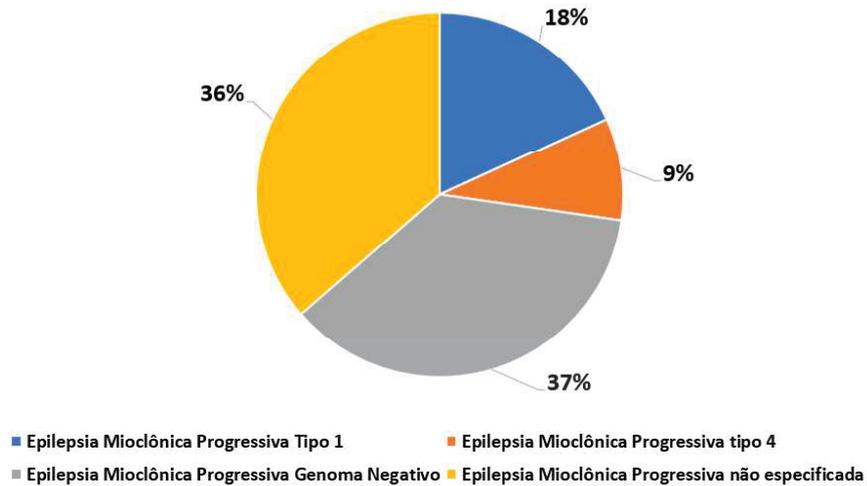


Fonte: O autor (2023).

Nos pacientes com epilepsias mioclônicas progressivas, houve diagnóstico de Doença de Unverricht Lundborg (epilepsia mioclônica progressiva tipo 1) em 2 pacientes (18%) e de epilepsia mioclônica progressiva associada à falência renal (epilepsia mioclônica progressiva tipo 4) em 1 paciente (9%). 37% dos pacientes tiveram o genoma sequenciado e não foram obtidos achados positivos (GRÁFICO 12).

GRÁFICO 12 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM EPILEPSIAS MIOCLÔNICAS RECESSIVAS

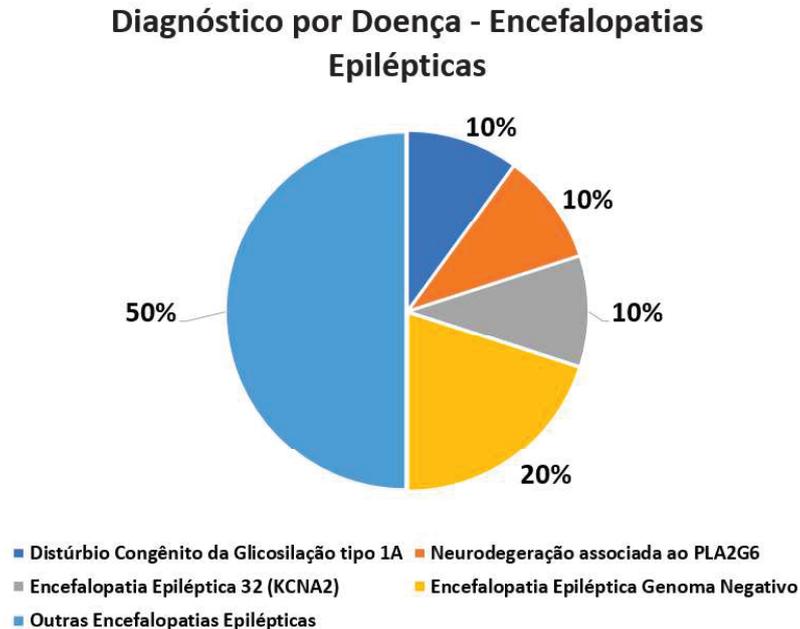
**Diagnóstico por Doença - Epilepsias Mioclônicas Progressivas**



Fonte: O autor (2023).

Nos pacientes do grupo das encefalopatias epiléticas (GRÁFICO 13), 1 paciente (10%) foi diagnosticado com encefalopatia epilética 32, uma canalopatia relacionada ao canal de potássio KCNA2. Houve diagnóstico de um caso de Neurodegeneração associada ao gene PLA2G6 e 1 caso de distúrbio congênito da glicosilação tipo 1A. 2 pacientes (20%) não tiveram achados no sequenciamento do genoma.

GRÁFICO 13 – DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES DE ATAXIA E EPILEPSIA NOS PACIENTES COM ENCEFALOPATIAS EPILEPTICAS



Fonte: O autor (2023).

No que diz respeito à comparação da gravidade dos sintomas de ataxia realizada através da escala SARA, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p=0,563$ ) (TABELA 4).

No tocante ao controle de crises, os pacientes do grupo das encefalopatias epiléticas mostraram uma frequência de crises maior (mediana de 39,25 por ano), mas esse achado não atingiu significância estatística ( $p=0,086$ ). Em relação aos resultados do tratamento medicamentoso, apesar de os pacientes do grupo das ataxias autossômicas recessivas terem apresentado melhores índices de controle, esse achado não foi estatisticamente significativo ( $p=0,22$ ) (TABELA 4).

TABELA 4 – ANÁLISE COMPARATIVA PELOS GRUPOS DE DOENÇAS

<b>ANÁLISE COMPARATIVA PELOS GRUPOS DE DOENÇAS</b>					
	<b>AD</b>	<b>AR</b>	<b>EMP</b>	<b>EE</b>	<b>p</b>
SARA (mediana)	18	15,5	23	17,5	0.563
Frequência de crises (mediana crises/ano)	0	0	0	39.25	0.086
Resposta total ao tratamento	33.3%	70%	33.3%	33.3%	0.222

Legenda: AD – Autossômica dominante, AR – Autossômica recessiva, EMP – Epilepsia mioclônica progressiva, EE – Encefalopatia epilética

Fonte: O autor (2023).

#### 4.9 ANÁLISE POR SUBGRUPO: USO DE MEDICAÇÕES ANTICRISE E ATAXIA

Conforme demonstrado na TABELA 5, pacientes que tinham histórico de uso atual ou prévio de bloqueadores de canal de sódio ou benzodiazepínicos quando comparados individualmente àqueles que não utilizaram essas medicações demonstraram escores similares na escala SARA, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à gravidade da ataxia.

TABELA 5 – BLOQUEADORES DE CANAIS DE SÓDIO, BENZODIAZEPÍNICOS E GRAVIDADE DA ATAXIA

<b>GRAVIDADE DA ATAXIA E USO DE MEDICAÇÕES ANTICRISE</b>			
<b>Bloqueadores dos Canais de Sódio</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana</b>	<b>p</b>
Sim	15,84 (5,19)	16	0,295
Não	19,28 (7,02)	17	
<b>Benzodiazepínicos</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana</b>	<b>p</b>
Sim	20,83 (7,75)	18	0,156
Não	16,03 (4,99)	17	

Fonte: O autor (2023).

## 5 DISCUSSÃO

Nesse estudo foi realizada de maneira inédita uma avaliação global de pacientes com ataxia cerebelar hereditária e epilepsia, contemplando diferentes diagnósticos e apresentações, incluindo características clínicas de ambas condições, investigação genética, achados eletroencefalográficos e de imagem.

Quanto aos diagnósticos aqui representados, a análise genética abrangente (indicada conforme os critérios para melhor seleção) possibilitou que 64% dos pacientes fossem avaliados por algum tipo de teste genético, sendo que 75% foram estudados através do teste de sequenciamento completo do genoma. Trata-se de uma técnica bastante complexa e análise de dados e validação bastante laboriosos (Pervez et al. 2022).

No grupo submetido à sequenciamento do genoma, houve encontro de variantes patogênicas em aproximadamente 62% dos casos no presente estudo. (Stranneheim et al. 2021), através da análise de WGS para diversas condições médicas, descreveram resultados diagnósticos positivos em 42% dos pacientes com ataxia e doenças neuromusculares (dado descrito em conjunto) e 31% das epilepsias graves da infância. (Kim et al. 2020), através de uma análise de sequenciamento do exoma descreveram achados diagnósticos para pacientes com ataxia cerebelar hereditária em 26,5%. Em relação a estudos que realizaram uma análise do poder diagnóstico de testes genéticos para diagnóstico de epilepsias monogênicas, uma revisão sistemática demonstrou que a técnica de WGS foi diagnóstica em 48% dos casos (Sheidley et al. 2022).

No presente estudo, somando os pacientes com diagnóstico pelo sequenciamento de genoma àqueles que tiveram diagnóstico genético por outra metodologia (sequenciamento de genes específicos por painel, sequenciamento do exoma), foi possível realizar um diagnóstico final em 41,2% do total de pacientes.

Houve uma parcela (22%) dos pacientes com resultados negativos ao sequenciamento do genoma (caracterizados como “genoma negativos”). Esse dado foi comparativamente inferior a outros estudos que utilizaram sequenciamento do exoma para diagnóstico de ataxias hereditárias, nos quais foram descritos 52,9% dos pacientes sem diagnóstico após essa análise (Kim et al. 2020). Apesar de as razões para esses dados representarem uma importante fonte de controvérsias, é importante ressaltar as limitações do método (que são inerentes a todos os estudos de

sequenciamento de próxima geração – NGS), como a baixa capacidade para detecção de doenças causadas por expansão de repetições de nucleotídeos (Pervez et al. 2022), embora se proponha que o uso de *softwares* especializados como *Expansion Hunter* e análises de sequenciamento de genoma de terceira geração (leitura do DNA em fita única, sem fragmentações) (Pervez et al. 2022) possam aumentar a capacidade diagnóstica da técnica de WGS. No presente estudo, essa foi uma limitação pouco importante para o grupo das ataxias cerebelares autossômicas dominantes porque a maior parte desses pacientes realizou ou tinha realizado testagem por painéis ou sequenciamento específico dos genes. Entretanto, essa limitação pode ter sido considerável no grupo das epilepsias mioclônicas progressivas, no qual a doença mais prevalente, a epilepsia mioclônica do tipo 1 (ou doença de Unverricht Lundborg) é caracterizada por expansões de dodecanucleotídeos no gene CSTB. Também no grupo das ataxias autossômicas recessivas tal limitação pode ter sido importante na não detecção de pacientes com ataxia de Friedreich (causada por expansão intrônica do gene FXN) – apesar de nenhum paciente da casuística ter demonstrado apresentação clínica compatível com ataxia de Friedreich, bem como na detecção de CANVAS (ataxia recessiva causada por expansão de pentanucleotídeos no gene RFC1). Ainda, cita-se como possível limitação da metodologia utilizada (não restrita ao sequenciamento do genoma) a possibilidade de doenças de apresentação mitocondrial causadas por mutações no DNA mitocondrial, nas quais há extensa descrição de ataxias cerebelares e epilepsia (Schon et al. 2021).

Na análise dos grupos, nas ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes, a descrição da presença de epilepsia em 2 pacientes com doença de Machado Joseph (SCA 3) nunca havia sido descrita na literatura médica. O fato de haver uma baixa prevalência absoluta (apenas 4 pacientes) com diagnóstico de SCA 10 nesse estudo reflete o achado pouco frequente de epilepsias na coorte sul americana do Paraná e Santa Catarina dessa doença (Domingues et al. 2019; Nascimento et al. 2019; Teive et al. 2004, 2011), apesar de ser um dado bastante frequente na SCA 10 em outras áreas do Brasil (De Castilhos et al. 2014) e no mundo (Matsuura et al. 1999). Pontua-se, também, a descrição de uma paciente com diagnóstico de doença de Huntington, tendo a ataxia como manifestação inicial da doença, achado também já descrito na literatura (Franklin et al. 2020)

No grupo das epilepsias mioclônicas progressivas, houve diagnóstico de epilepsia mioclônica progressiva tipo 1 (Doença de Unverricht Lundborg) em apenas

2 pacientes. Esta doença é a mais prevalente dentre o grupo das EMPs (Crespel et al. 2016). Entretanto, entende-se que a alta prevalência nesse grupo de pacientes com a análise de genoma negativa para mutações pode ser decorrente das limitações dessa metodologia. Também foi descrita uma mutação patogênica do gene SCARB2 causadora de epilepsia mioclônica progressiva tipo 4 (EMP 4), ou epilepsia mioclônica progressiva associada à falência renal, em uma paciente com fenótipo de epilepsia mioclônica, histórico de consanguinidade na família (os genitores eram primos de 2 grau) e doença renal crônica.

No grupo das encefalopatias epiléticas, vale ressaltar a descrição da maior frequência de crises epiléticas – dado este que não foi estatisticamente significativo. Esses dados são compatíveis com as descrições de encefalopatias epiléticas (Raga et al. 2021; Specchio; Curatolo 2021)

Analisando-se o grupo completo de pacientes, quanto às características semiológicas das crises, houve maior frequência das crises tônico-clônico generalizadas, seguidas das crises focais disceptivas e crises generalizadas mioclônicas. Vale a pena citar aqui a possibilidade de viés de informação (recordação) por parte de pacientes e familiares, visto que no momento das avaliações (após instituição do tratamento anticrise) 53% dos pacientes apresentaram resposta completa com cessação das crises epiléticas. Apenas 5% dos pacientes não apresentaram melhora após a instituição desse tratamento.

Na análise das características eletroencefalográficas, demonstra-se que a maior parte dos pacientes foi analisada através de registros ambulatoriais ou de rotina (os quais possuem uma capacidade limitada de detecção de atividade epileptiforme ou epilepsia, dada a natureza paroxística da doença e a pouca duração do exame) (Burkholder et al. 2016; Lee et al. 2013; Mahuwala et al. 2019; Salinsky et al. 1987). Ainda assim, 18% dos pacientes realizaram monitorização através de videoeletroencefalograma com registro superior a 12 horas. Apesar de os achados mais comuns dos exames terem sido inespecíficos, houve detecção de atividade epileptiforme focal em 21% e generalizada 17% dos pacientes. Houve registro de crise em apenas 1 paciente. No presente estudo, não foi realizada análise neurofisiológica das mioclonias para estabelecimento de padrão e origem destas, por se tratarem na maior parte de dados retrospectivos e a análise tendo sido solicitada pelas equipes assistentes provavelmente para seguimento e controle da epilepsia em si.

No que diz respeito aos achados de imagem, a presença de atrofia cerebelar foi presente em 81% dos pacientes analisados. Ressalta-se que esta foi uma medida qualitativa utilizando em grande parte dados retrospectivos de laudos de exames. Uma análise detalhada quantitativa volumétrica não foi realizada por tal impossibilidade técnica. Apesar de ser um achado comum nas síndromes de ataxia cerebelar, há descrição desse achado também em pacientes com uso crônico de medicações anticrise e em pacientes com epilepsias focais (Van Gaalen et al. 2014; Ming et al. 2021; Young et al. 1994).

Por fim, pelos dados expostos nesse estudo, a descrição de associação entre epilepsia e ataxia cerebelar hereditária não permite o estabelecimento de causalidade específica entre essas doenças (levando-se em consideração diversos fatores como o fato de ser um estudo retrospectivo e a possibilidade de existência independente de cada uma destas condições nos pacientes). No grupo de pacientes desse estudo, a possibilidade de fatores confundidores na análise da gravidade da ataxia como efeito colateral de medicações anticrise, não foi relevante, visto que os pacientes não apresentaram diferença estatisticamente significativa nos escores SARA. No entanto, excluídas as etiologias mais comuns dessas condições de maneira isolada e na ausência de uma explicação alternativa plausível, conclui-se que tal associação é verdadeira e significativa na população analisada, porém, a direcionalidade de tal associação não fica estabelecida pelas evidências do atual estudo, visto que um dos principais critérios para estabelecimento de associação e causalidade – o tempo de aparecimento – mostrou estar distribuído de modo equilibrado entre os pacientes: em 39% a ataxia antecedeu a epilepsia, em 35% a epilepsia antecedeu a ataxia e em 26% ambas condições tiveram início simultâneo.

## 6 CONCLUSÕES

O presente estudo realizou uma análise abrangente de características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem em uma coorte sul Brasileira de pacientes com ataxia cerebelar e epilepsia. Os pacientes com ataxia e epilepsia apresentam na média ataxia moderada e bom controle de crises. Obteve-se um diagnóstico genético definido em 41,2%, em 62% dos que realizaram sequenciamento do genoma (WGS). As crises generalizadas foram os achados mais frequentes, seguidas pelas crises focais disperceptivas. A maior parte dos pacientes apresentou resposta total ao tratamento com medicações anticrise. Os achados eletroencefalográficos mais comuns foram as anormalidades da atividade de fundo, seguidas as atividades epileptiformes focais e multifocais, seguidas da atividade epileptiforme generalizada. O achado mais comumente descrito de alteração na neuroimagem foi a atrofia cerebelar. Através da análise de subgrupos, a primeira manifestação da doença foi epilepsia em 34% dos pacientes e em 39% a epilepsia antecedeu a ataxia. Quando comparados em relação à gravidade dos sintomas de ataxia e de epilepsia, não houve diferença entre os grupos. Nesse estudo provavelmente não houve impacto do uso de medicações anticrise como benzodiazepínicos e bloqueadores dos canais de sódio na gravidade da ataxia. Apesar de ainda não haver uma definição a respeito da direção em relação à associação entre ataxia cerebelar hereditária e epilepsia, esse é um tema que necessita de estudos prospectivos para melhor detalhamento dessa relação.

## REFERÊNCIAS

AKIYAMA, M.; KOBAYASHI, K.; YOSHINAGA, H.; OHTSUKA, Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p. 1043–1052, 2010.

ALEXANDRA DÜRR; MIREILLE COSSEE; YVES AGID; ET AL. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's Ataxia. **New England Journal of Medicine**, v. 335, p. 1169, 1996.

ANHEIM, M.; CHAIGNE, D.; FLEURY, M.; et al. Ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay : étude d'une famille et revue de la littérature. **Revue Neurologique**, v. 164, n. 4, p. 363–368, 2008.

ANHEIM, M.; TRANCHANT, C.; KOENIG, M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. **New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 636–646, 2012.

BARTOLINI, E.; CAMPOSTRINI, R.; KIFERLE, L.; et al. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 4, p. 749–761, 2020. Springer.

BEAUDIN, M.; KLEIN, C. J.; ROULEAU, G. A.; DUPRÉ, N. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. **Cerebellum and Ataxias**, v. 4, n. 1, 2017. BioMed Central Ltd.

BEAUDIN, M.; MANTO, M.; SCHMAHMANN, J. D.; PANDOLFO, M.; DUPRE, N. Recessive cerebellar and afferent ataxias — clinical challenges and future directions. **Nature Reviews Neurology**, v. 18, n. 5, p. 257–272, 2022. Nature Research.

BEGHI, E.; GIUSSANI, G.; ABD-ALLAH, F.; et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 4, p. 357–375, 2019. Lancet Publishing Group.

BERKOVIC, S. F.; ANDERMANN, F.; KARPATI, G.; et al. Mitochondrial encephalopathies: a solution to the enigma of the Ramsay Hunt syndrome. **Neurology**, v. 37, p. 125, 1987.

BURKHOLDER, D. B.; BRITTON, J. W.; RAJASEKARAN, V.; et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges. **Neurology**, v. 86, n. 16, p. 1524–1530, 2016. Lippincott Williams and Wilkins.

BUSHART, D. D.; SHAKKOTTAI, V. G. Vulnerability of Human Cerebellar Neurons to Degeneration in Ataxia-Causing Channelopathies. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 16, 2022. Frontiers Media S.A.

DE CASTILHOS, R. M.; FURTADO, G. V.; GHENO, T. C.; et al. Spinocerebellar ataxias in Brazil - Frequencies and modulating effects of related genes. **Cerebellum**, v. 13, n. 1, p. 17–28, 2014. Springer New York LLC.

CHEMIN, J.; SIQUIER-PERNET, K.; NICOULEAU, M.; et al. De novo mutation screening in childhood-onset cerebellar atrophy identifies gain-of-function mutations in the CACNA1G calcium channel gene. **Brain**, v. 141, n. 7, p. 1998–2013, 2018. Oxford University Press.

CHRISTIANSON, A. L.; STEVENSON, R. E.; VAN DER MEYDEN, C. H.; et al. X linked severe mental retardation, craniofacial dysmorphology, epilepsy, ophthalmoplegia, and cerebellar atrophy in a large South African kindred is localised to Xq24-q27. **Journal of Medical Genetics**, v. 36, n. 10, p. 759–766, 1999. BMJ Publishing Group.

CORTESE, A.; SIMONE, R.; SULLIVAN, R.; et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. **Nature Genetics**, v. 51, n. 4, p. 649–658, 2019. Nature Publishing Group.

CREPEL, A.; FERLAZZO, E.; FRANCESCHETTI, S.; et al. Unverricht-Lundborg disease. **Epileptic Disorders**, v. 18, p. S28–S37, 2016.

DEPIENNE, C.; MANDEL, J. L. 30 years of repeat expansion disorders: What have we learned and what are the remaining challenges? **American Journal of Human Genetics**, v. 108, n. 5, p. 764–785, 2021. Cell Press.

DERRY, C. P.; HERON, S. E.; PHILLIPS, F.; et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. **Epilepsia**, v. 49, n. 12, p. 2125–2129, 2008.

DOMINGUES, B. M. D.; NASCIMENTO, F. A.; MEIRA, A. T.; et al. Clinical and Genetic Evaluation of Spinocerebellar Ataxia Type 10 in 16 Brazilian Families. **Cerebellum**, v. 18, n. 5, p. 849–854, 2019. Springer New York LLC.

FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014. Blackwell Publishing Inc.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the

ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017. Blackwell Publishing Inc.

FOGEL, B. L. Autosomal-recessive cerebellar ataxias. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 147, p.187–209, 2018. Elsevier B.V.

FRANKLIN, G. L.; CAMARGO, C. H. F.; MEIRA, A. T.; et al. Is Ataxia an Underestimated Symptom of Huntington's Disease? **Frontiers in Neurology**, v. 11, 2020. Frontiers Media S.A.

FUKUHARA, N.; TOKIGUCHI, S.; SHIRAKAWA, K.; TSUBAKI, T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities ): disease entity or a syndrome? Light-and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. **J Neurol Sci.**, v. 47, n. 1, p. 117–133, 1980.

VAN GAALLEN, J.; KERSTENS, F. G.; MAAS, R. P. P. W. M.; HÄRMARK, L.; VAN DE WARRENBURG, B. P. C. Drug-induced cerebellar ataxia: A systematic review. **CNS Drugs**, v. 28, n. 12, p. 1139–1153, 2014. Springer International Publishing.

GENTON, P.; STRIANO, P.; MINASSIAN, B. A. The history of progressive myoclonus epilepsies. **Epileptic Disorders**, 2016.

GENTON, P.; VELIZAROVA, R.; DRAVET, C. Dravet syndrome: The long-term outcome. **Epilepsia**, v. 52, n. SUPPL. 2, p. 44–49, 2011.

GILBERT, G. J.; MCENTEE, W. J.; GLASER, G. H. Familial myoclonus and ataxia Pathophysiologic implications. **Neurology**, v. 3, n. 5, p. 365–372, 1976.

GISATULIN, M.; DOBRICIC, V.; ZÜHLKE, C.; et al. Clinical spectrum of the pentanucleotide repeat expansion in the RFC1 gene in ataxia syndromes. **Neurology**, v. 95, n. 21, p. E2912–E2923, 2020. Lippincott Williams and Wilkins.

GREWAL, R. P.; ACHARI, M.; MATSUURA, T.; et al. Clinical Features and ATTCT Repeat Expansion in Spinocerebellar Ataxia Type 10. **Arch Neurol.**, v. 59, p. 1285–1290, 2022. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/>>. .

HADJIVASSILIOU, M.; MARTINDALE, J.; SHANMUGARAJAH, P.; et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: Prospective evaluation of 1500 patients. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 88, n. 4, p. 301–309, 2017. BMJ Publishing Group.

HARDING, A. E. Ramsay Hunt syndrome, Unverricht-Lundborg disease, or what? **Movement Disorders**, v. 4, n. 1, p. 18–19, 1989.

HUNT, J. R. Dyssynergia cerebellaris myoclonica--primary atrophy of the dentate system: a contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. **Brain**, v. 44, p. 490–538, 1921.

IBAÑEZ, K; PASKO, D; A THOMAS, E. R.; et al. Whole genome sequencing for the diagnosis of neurological repeat expansion disorders in the UK: a retrospective diagnostic accuracy and prospective clinical validation study. **Articles Lancet Neurol**, v. 21, p. 234–279, 2022. Disponível em: <<https://github.com/>>. .

IKEDA, A.; YAMAMOTO, A.; ICHIKAWA, K.; et al. Epilepsy in Christianson syndrome: Two cases of Lennox–Gastaut syndrome and a review of literature. **Epilepsy and Behavior Reports**, v. 13, 2020. Elsevier Inc.

ILG, W.; BRANSCHIEDT, M.; BUTALA, A.; et al. Consensus Paper: Neurophysiological Assessments of Ataxias in Daily Practice. **Cerebellum**, v. 17, n. 5, p. 628–653, 2018. Springer New York LLC.

JACKSON J. Case of tumor of the middle lobe of the cerebellum: rigidity in cerebellar attitude-occasional tetanus-like seizures. **BMJ**, v. 528, p. 242, 1871.

JAN LARSEN, MS.; GEMMA L. CARVILL, P.; ELENA GARDELLA, M. P.; et al. The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. **Neurology**, v. 84, p. 480–489, 2015.

JEN, J. C.; WAN, ; ; J; PALOS, ; ; T P; HOWARD, ; ; B D; BALOH, R. W. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. **Neurology**, v. 65, p. 529–534, 2005. Disponível em: <[www.neurology.org](http://www.neurology.org)>. .

KEEZER, M. R.; SISODIYA, S. M.; SANDER, J. W. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. **The Lancet Neurology**, 1. jan. 2016. Lancet Publishing Group.

KIM, M.; KIM, A. R.; KIM, J. S.; et al. Clarification of undiagnosed ataxia using whole-exome sequencing with clinical implications. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 80, p. 58–64, 2020. Elsevier Ltd.

KIRSTEN M. FIEST et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, v. 88, p. 296–303, 2017.

KLOCKGETHER, T.; MARIOTTI, C.; PAULSON, H. L. Spinocerebellar ataxia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, 2019. Nature Publishing Group.

LEE, C. H.; LIM, S. N.; LIEN, F.; WU, T. Duration of electroencephalographic recordings in patients with epilepsy. **Seizure**, v. 22, n. 6, p. 438–442, 2013.

LORENZONI, P. J.; SCOLA, R. H.; KAY, C. S. K.; et al. MERRF: Clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. **Mitochondrion**, v. 11, n. 3, p. 528–532, 2011.

LORENZONI, P. J.; SCOLA, R. H.; KAY, C. S. K.; SILVADO, C. E. S.; WERNECK, L. C. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 10, p. 803–811, 2014. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria.

MAHUWALA, Z.; AHMADI, S.; BOZOKY, Z.; et al. Diagnostic Yield of 2-Hour EEG Is Similar with 30-Minute EEG in Patients with a Normal 30-Minute EEG. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 36, n. 3, p. 204–208, 2019. Lippincott Williams and Wilkins.

MALEK, N.; STEWART, W.; GREENE, J. The progressive myoclonic epilepsies. **Pract Neurol.**, v. 15, n. 3, p. 164–171, 2015.

MALIK, I.; KELLEY, C. P.; WANG, E. T.; TODD, P. K. Molecular mechanisms underlying nucleotide repeat expansion disorders. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 22, n. 9, p. 589–607, 2021. Nature Research.

MANCUSO, M.; ORSUCCI, D.; ANGELINI, C.; et al. Myoclonus in mitochondrial disorders. **Movement Disorders**, v. 29, n. 6, p. 722–728, 2014. John Wiley and Sons Inc.

MARCIÁN, V.; MAREČEK, R.; KORITÁKOVÁ, E.; et al. Morphological changes of cerebellar substructures in temporal lobe epilepsy: A complex phenomenon, not mere atrophy. **Seizure**, v. 54, p. 51–57, 2018. W.B. Saunders Ltd.

MARSDEN, C. D.; OBESO, J. A. Viewpoints on the Ramsay Hunt syndrome. The Ramsay Hunt syndrome is a useful clinical entity. **Movement Disorders**, v. 4, n. 1, p. 6–12, 1989.

MARTIN, P.; KÜMMERLE, A. Motor and behavioral phenotype of Dravet syndrome in adulthood. **Epilepsy and Behavior**, v. 129, 2022. Academic Press Inc.

MATSUURA, T.; ACHARI, M.; KHAJAVI, M.; et al. Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. **Annals of Neurology**, v. 45, n. 3, p. 407–411, 1999.

MCCRORY, P. R.; BLADIN, P. F.; BERKOVIC, S. F. The cerebellar seizures of Hughlings Jackson. **Neurology**, v. 52, n. 9, p. 1888–1890, 1999. Lippincott Williams and Wilkins.

MCFARLAND, K. N.; LIU, J.; LANDRIAN, I.; et al. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. **Neurogenetics**, v. 15, n. 1, p. 59–64, 2014. Springer Verlag.

MEIRA, A. T.; ARRUDA, W. O.; ONO, S. E.; et al. Neuroradiological findings in the spinocerebellar ataxias. **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, 2019. Center for Digital Research and Scholarship.

MING, X.; PRASAD, N.; THULASI, V.; ELKINS, K.; SHIVAMURTHY, V. K. N. Possible contribution of cerebellar disinhibition in epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, v. 118, 2021. Academic Press Inc.

MOCHEL, F.; RASTETTER, A.; CEULEMANS, B.; et al. Variants in the SK2 channel gene (KCNN2) lead to dominant neurodevelopmental movement disorders. **Brain**, v. 143, n. 12, p. 3564–3573, 2020. Oxford University Press.

NASCIMENTO, F. A.; RODRIGUES, V. O. R.; PELLOSO, F. C.; et al. Spinocerebellar ataxias in Southern Brazil: Genotypic and phenotypic evaluation of 213 families. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 184, 2019. Elsevier B.V.

NAVA, C.; DALLE, C.; RASTETTER, A.; et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. **Nature Genetics**, v. 46, n. 6, p. 640–645, 2014. Nature Publishing Group.

NERI, S.; MASTROIANNI, G.; GARDELLA, E.; AGUGLIA, U.; RUBBOLI, G. Epilepsy in neurodegenerative diseases. **Epileptic Disorders**, v. 24, n. 2, p. 249–273, 2022. John Libbey.

ORSINI, A.; VALETTO, A.; BERTINI, V.; et al. The best evidence for progressive myoclonic epilepsy: A pathway to precision therapy. **Seizure**, v. 71, p. 247–257, 2019. W.B. Saunders Ltd.

PELLERIN, D.; DANZI, M. C.; WILKE, C.; et al. Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 2, p. 128–141, 2023. Massachusetts Medical Society.

PERVEZ, M. T.; HASNAIN, M. J. U.; ABBAS, S. H.; et al. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms. **BioMed Research International**, v. 2022, 2022. Hindawi Limited.

RAGA, S.; SPECCHIO, N.; RHEIMS, S.; WILMSHURST, J. M. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. **Epileptic Disorders**, v. 23, n. 1, p. 40–52, 2021. John Libbey.

RAHMAN, S.; COPELAND, W. C. POLG-related disorders and their neurological manifestations. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 1, p. 40–52, 2019. Nature Publishing Group.

RASMUSSEN, A.; MATSUURA, T.; RUANO, L.; et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. **Annals of Neurology**, v. 50, n. 2, p. 234–239, 2001.

REINSON, K.; ÖIGLANE-SHLIK, E.; TALVIK, I.; et al. Biallelic CACNA1A mutations cause early onset epileptic encephalopathy with progressive cerebral, cerebellar, and optic nerve atrophy. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 170, n. 8, p. 2173–2176, 2016. Wiley-Liss Inc.

REMILLARD, G.; ANDERMANN, F.; BLITZER, L.; ANDERMANN, E. Electroencephalographic Findings in Friedreich's Ataxia. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, v. 3, n. 4, p. 309–312, 1976.

ROSSI, M.; ANHEIM, M.; DURR, A.; et al. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. **Movement Disorders**, v. 33, n. 7, p. 1056–1076, 2018. John Wiley and Sons Inc.

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**, v. 42, n. 3, p. 174–183, 2014. S. Karger AG.

SADLEIR, L. G.; MOUNTIER, E. I.; DAVIS, S.; et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome Early profound Thr226Met phenotype. **Neurology**, v. 89, p. 1035–1042, 2017.

SALINSKY, M.; KANTER, R.; DASHEIFF, R. M. Effectiveness of Multiple EEGs in Supporting the Diagnosis of Epilepsy: An Operational Curve. , v. 28, n. 4, p. 331–334, 1987.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512–521, 2017. Blackwell Publishing Inc.

SCHMITZ, T.; MONTCEL, T.D.; S; BALIKO, L.; et al. Scale for the assessment and rating of ataxia Development of a new clinical scale. **Neurology**, v. 66, p. 1717–1720, 2006.

SCHON, K. R.; HORVATH, R.; WEI, W.; et al. Use of whole genome sequencing to determine genetic basis of suspected mitochondrial disorders: Cohort study. **The BMJ**, v. 375, 2021. BMJ Publishing Group.

SCHWARZ, N.; BAST, T.; GAILY, E.; et al. Clinical and genetic spectrum of SCN2A-associated episodic ataxia. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 23, n. 3, p. 438–447, 2019. W.B. Saunders Ltd.

SELVARAJAH, A.; GORODETSKY, C.; MARQUES, P.; et al. Progressive Worsening of Gait and Motor Abnormalities in Older Adults With Dravet Syndrome. **Neurology**, v. 98, n. 22, p. E2204–E2210, 2022. Lippincott Williams and Wilkins.

SHEIDLEY, B. R.; MALINOWSKI, J.; BERGNER, A. L.; et al. Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. **Epilepsia**, v. 63, n. 2, p. 375–387, 2022. John Wiley and Sons Inc.

SHIBASAKI, H. Cortical activities associated with voluntary movements and involuntary movements. **Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 2, p. 229–243, 2012.

SILVEIRA, I.; BENNETT, M. F. Pentanucleotide repeat-related disorders: Genetics and bioinformatic discovery and detection. **Epilepsia**, 2023. John Wiley and Sons Inc.

SOONG, B. W.; MORRISON, P. J. Spinocerebellar ataxias. **Handbook of Clinical Neurology**. v. 155, p.143–174, 2018. Elsevier B.V.

SPADARO, M.; URSU, S.; LEHMANN-HORN, F.; et al. A G301R Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. **Neurogenetics**, v. 5, n. 3, p. 177–185, 2004. Springer Verlag.

SPECCHIO, N.; CURATOLO, P. Developmental and epileptic encephalopathies: What we do and do not know. **Brain**, v. 144, n. 1, p. 32–43, 2021. Oxford University Press.

SPIELMEYER W. Über einige Beziehungen zwischen Ganglienzellveränderungen und gliosen Erscheinungen, besonders am Kleinhirn. **Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie**, , n. 54, p. 1–38, 1920.

STRANNEHEIM, H.; LAGERSTEDT-ROBINSON, K.; MAGNUSSON, M.; et al. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. **Genome Medicine**, v. 13, n. 1, 2021. BioMed Central Ltd.

TEIVE, H. A. G.; ASHIZAWA, T. Primary and secondary ataxias. **Current Opinion in Neurology**, v. 28, n. 4, p. 413–422, 2015. Lippincott Williams and Wilkins.

TEIVE, H. A. G.; CASSOU, E.; COUTINHO, L.; CAMARGO, C. H. F.; MUNHOZ, R. P. Ramsay Hunt syndrome: New impressions in the era of molecular genetics. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 97, p. 101–104, 2022. Elsevier Ltd.

TEIVE, H. A. G.; MUNHOZ, R. P.; ARRUDA, W. O.; et al. Spinocerebellar ataxia type 10 - A review. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 17, n. 9, p. 655–661, 2011.

TEIVE, H. A. G.; ROA, ; ; B B; RASKIN, ; ; S; et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. **NEUROLOGY**, v. 63, p. 1509–1512, 2004.

VACLAV MARCIAN; FILIP, P.; BAREŠ, M.; BRÁZDIL, M. Cerebellar dysfunction and ataxia in patients with epilepsy: Coincidence, consequence, or cause? **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, v. 2016, 2016. Center for Digital Research and Scholarship.

WINTERTHUN, S.; FERRARI, ; ; G; HE, ; ; L; et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase mutations. **Neurology**, v. 64, p. 1204–1208, 2005. Disponível em: <[www.neurology.org](http://www.neurology.org)>. .

YOUNG, G. B.; OPPENHEIMER, S. R.; GORDON, B. A.; et al. Ataxia in Institutionalized Patients with Epilepsy. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, v. 21, n. 3, p. 252–258, 1994.

YU, W.; KROOK-MAGNUSON, E. Cognitive collaborations: Bidirectional functional connectivity between the cerebellum and the hippocampus. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 9, n. DEC, 2015. Frontiers Research Foundation.

## ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Hélio Afonso Ghizoni Teive, Emanuel Cassou dos Santos, Luciano De Paola, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o senhor(a) que apresenta ataxia e epilepsia e está realizando acompanhamento do Ambulatório de Ataxias do Hospital de Clínicas da UFPR a participar de um estudo intitulado “Avaliação de epilepsia em pacientes com ataxia”. Esse estudo é importante, pois nos permitirá avaliar a prevalência de epilepsia em pacientes com ataxia progressiva. Os benefícios esperados com essa pesquisa são:

1. Os resultados podem ser usados diretamente para um melhor conhecimento de sua doença e também para um melhor tratamento.

2. O senhor vai contribuir para o avanço científico nessa área.

Caso você participe da pesquisa, será necessário comparecer em uma data pré-estabelecida no Ambulatório de Ataxias do Hospital de Clínicas – UFPR para responder a perguntas clínicas específicas, além de ser submetido a exame físico. Em datas futuras, será necessário comparecer à enfermaria de Neurologia do Hospital de Clínicas – UFPR para a realização de eletroencefalograma. Assim como também precisará comparecer a Clínica Nuclerad (Curitiba) para realizar o exame PET-TC de crânio.

É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado aos exames (como perda do tempo disponível ao exame, fobia de lugares fechados). Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: constrangimento durante a entrevista e exame físico.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são compreender melhor as ataxias e até mesmo melhorar o tratamento do paciente como um todo, embora nem sempre o senhor(a) seja diretamente beneficiado(a) por sua participação neste estudo.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE \_\_\_\_\_

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador Dr. Emanuel Cassou dos Santos, na Rua General Carneiro, 181, Curitiba/PR; CEP 80060-900, telefone: (41) 3360-6634, em dias úteis, das 8h às 17h, ou pelo contato (41) 99283-4433 em qualquer momento.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se o senhor(a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento está garantido e não será interrompido o senhor(a) desista de participar.

As informações relacionadas ao estudo serão conhecidas por pessoas autorizadas, os médicos do serviço, o orientador e os pesquisadores. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

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

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome completo, legível do Participante e/ou Responsável Legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

\_\_\_\_\_  
Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou seu representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

## **ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 2**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Avaliação Fenotípica e Genotípica dos pacientes com Ataxias Cerebelares Hereditárias”. 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 verificar o número de repetições de um determinado segmento de DNA a fim de estudar qual é a sua relação com os sintomas, comparando com as repetições de uma população normal. 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) 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 o 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.
- c) Para tanto, o senhor (a) deverá estar presente no ambulatório de distúrbios do movimento, no 6° 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 20ml (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); A biópsia de pele, quando for o caso, será enviada para 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.
- d) 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.

- e) Não existem riscos físicos relacionados 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.
- f) 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.
- g) Você poderá entrar em contato com os pesquisadores envolvidos, Adriana Moro, Hélio Afonso Ghizoni Teive, Emanuel Cassou dos Santos, Walter Oleschko Arruda, Simone Karuta, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Rua General Carneiro, 181, CEP: 80060-900, Curitiba, Paraná, ou pelo telefone 3360-1800, Ramal 6261 ou 6154, 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](mailto:cometica.saude@ufpr.br).

- h) Todos os procedimentos de avaliação serão realizados pelos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Adriana Moro, Walter Oleschko Arruda, Simone Karuta, e supervisionados pelo pesquisador orientador, Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive.
- i) Estão garantidas todas as informações e esclarecimentos que o senhor (a) queira, sobre a metodologia, antes, durante e depois do estudo.
- j) 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.
- k) 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.
- l) O senhor (a) está livre para cancelar a sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem aviso prévio.
- m) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não são da sua responsabilidade.
- n) 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.

- o) 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