

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL COGNITIVO E DEGLUTIÇÃO NAS
PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS**

LAÍS ALVES JACINTO-SCUDEIRO

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO
GRANDE DO SUL FACULDADE DE
MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
MÉDICAS

**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL COGNITIVO E DEGLUTIÇÃO NAS
PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS**

LAÍS ALVES JACINTO-SCUDEIRO

Orientador: Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute

Dissertação apresentada como
requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Medicina: Ciências Médicas,
da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós- Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre
aquilo que todo mundo vê”.*

Arthur Schopenhauer

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter cuidado de mim e me conduzido ao encontro de pessoas que foram fundamentais ao meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Aos meus pais, Magda e José Francisco, pelo zelo, educação e apoio durante toda a minha caminhada.

Ao meu esposo Raoni pelo amor, apoio incondicional e por me fazer acreditar todos os dias nos meus sonhos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute por estar sempre presente e por todos os ensinamentos que excedem o campo profissional.

À minha co-orientadora Prof^a. Dr^a. Maira Olchik pelos ensinamentos, pela parceria e por ter acreditado em meu potencial e aberto às portas para a minha nova jornada profissional.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Artur Schuh, Prof^a. Dr^a. Maria Helena Rigatto, Prof^a. Dr^a. Marina Padovani e Prof^a. Dr^a. Bárbara Beber que tão gentilmente aceitaram participar desta dissertação.

Aos pacientes, que são o maior sentido da realização deste trabalho.

Um agradecimento especial à:

- Annelise Ayres pela amizade e por toda a colaboração durante a construção deste trabalho.
- Renelle Millete pelas revisões e pelos ouvidos atentos aos desabafos.
- Grupo de pesquisa NeMuG NeuromuscularGenetics pelos valiosos conhecimentos compartilhados e contribuições.

- Às fonoaudiólogas Vanessa Brzoskowski, Rafaela Rech e Aline Moreira de Melo pelo auxílio nas análises de fala.

- Ao prof^o. Dr^o. Marcondes e à Carelis Gonzáles pela recepção e auxílio em Campinas.
- Prof^o. Dr^o. Leonardo Tartaruga e suas alunas Valéria e Ana por terem concedido espaço para coleta de dados.

- À Luciane Missagina pelos trabalhos e disciplinas realizados em conjunto e pela preocupação e apoio constantes.

- Às grandes companheiras Sabrina e Nathércia pela amizade e pelos incentivos diários.
- À minha família, irmão, avós, cunhado, cunhadas, sogro (a) que mesmo estando a alguns quilômetros de distância se mantiveram presentes com suas manifestações de apoio e carinho.

Enfim, agradeço a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

RESUMO

Base Teórica: As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo de doenças genéticas caracterizado por espasticidade e fraqueza muscular nos membros inferiores. Um número limitado de estudos avaliou sistematicamente as funções cognitivas e a deglutição nas diferentes formas de PEH, sendo esta caracterização o objetivo do presente estudo. **Métodos:** Foi realizado um estudo multicêntrico, exploratório, transversal, caso-controle, em dois hospitais de ensino nas cidades brasileiras de Porto Alegre e Campinas. Foram incluídos pacientes consecutivos acompanhados nos ambulatórios de Neurogenética desses hospitais, no período de dezembro de 2016 a agosto de 2018, e que apresentaram diagnóstico de formas puras e complicadas, incluindo a xantomatose cerebrotendínea (CTX), de PEH geneticamente confirmado. Como grupo controle foram incluídos indivíduos não relacionados pareados por idade, sexo e escolaridade da comunidade local de Porto Alegre. O perfil cognitivo foi avaliado através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), fluência verbal com restrição fonológica (FAS), fluência verbal categórica (animais) (FAS-cat) e Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (RAVLT). Foram realizadas avaliações da deglutição por meio do teste *Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet* (NDPCS), Protocolo fonoaudiológico de avaliação do risco para disfagia (PARD), Eat Assessment Tool (EAT-10) e *Swallowing Disturbance Questionnaire* (SDQ). **Resultados:** Um total de 54 pacientes com PEH participaram do estudo, 36 com paraparesia espástica do tipo 4 (SPG4), 5 SPG11, 4 SPG5, 4 CTX, 3 SPG7, 2 SPG3A e 10 do grupo controle. A maioria das formas de PEH apresentaram desempenho abaixo do esperado nos testes cognitivos. A análise comparativa com o grupo controle mostrou diferença significativa na maioria dos testes na SPG4 (exceto MEEM) e em todos os testes na SPG11. Disfagia orofaríngea foi encontrada em 3/5 (60%) pacientes com SPG11; 2/4 (50%) com CTX; 1/36 com SPG4 (2%) e 1/3 com SPG7 (33%). **Conclusão:** Anormalidades cognitivas são frequentes nas PEH, sendo mais graves nas formas complicadas. A maioria dos pacientes com SPG4, o protótipo das formas puras de PEH, apresentou comprometimento cognitivo leve, o qual pode impactar negativamente na vida dos pacientes e famílias. Em contrapartida, apenas formas complicadas de PEH apresentaram disfagia orofaríngea clinicamente significativa. Dessa forma, maiores cuidados com problemas de deglutição devem ser obtidos no acompanhamento desses pacientes.

Palavras-chave: paraparesia espástica hereditária, SPG, disfagia e cognição.

ABSTRACT

Background: Hereditary spastic paraplegias (HSP) are a heterogeneous group of genetic diseases characterized by the presence of spasticity and muscle weakness in the lower limbs. A limited number of studies performed systematic evaluations of cognitive profile and swallowing in the many different forms of HSP, being the characterization of these functions the objective of the present study. **Methods:** We performed a multi-center, exploratory, cross-sectional, case-control study conducted at two teaching hospitals in the Brazilian cities of Porto Alegre and Campinas. We included consecutive patients followed at the Neurogenetics outpatient clinics of these hospitals, from December 2016 to August 2018, and who presented genetically confirmed diagnosis of pure and complicated forms of HSP, including cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). The cognitive profile was evaluated through the Mini Mental State Examination (MEEM), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Verbal Fluency with Phonological Restriction (FAS), Categorical Verbal Fluency (Animals) (FAS-cat) and Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Dysphagia assessments were performed using Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet (NDPCS), Protocolo fonoaudiológico de avaliação do risco para disfagia (PARD), Eat Assessment Tool (EAT-10) and Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ). **Results:** Fifty-four patients with HSP participated in the study, 36 with spastic paraplegia type 4 (SPG4), 5 SPG11, 4 SPG5, 4 CTX, 3 SPG7 and 2 SPG3A. All HSP forms performed less than expected in cognitive tests, except for SPG3A. Comparative analysis with controls showed significant differences in most tests (except MMSE) in SPG4 tests and in all tests in SPG11. Oropharyngeal dysphagia was found in 3/5 (60%) patients with SPG11; 2/4 (50%) with CTX; 1/36 with SPG4 (2%) and 1/3 with SPG7 (33%). **Conclusion:** Cognitive abnormalities are frequent in HSP, being more severe in complicated forms of the disease. Most SPG4 patients, the prototype of pure HSP, presented mild cognitive impairment, which might affect patients' lives, contributing to the overall disease burden. In contrast, only complicated forms of PEH had clinically significant oropharyngeal dysphagia. Therefore, greater care with swallowing problems should be obtained in the follow-up of these patients.

Keywords: hereditary spastic paraplegia, SPG, cerebrotendinous xanthomatosis, dysphagia and cognition

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Percurso da busca realizada para seleção dos textos a serem analisados.

Figura 2 – Marco conceitual esquemático.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação genética de acordo com a forma clínica das PEH.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA: ATPases Associadas a diversas atividades celulares
CAMCOG: *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*
DTI: Tractografia por difusão
EAT-10: Instrumento de Auto Avaliação da Alimentação
ExaC: *Exome Aggregation Consortium*
FAS: Fluência verbal com restrição fonológica
FOIS: Escala Funcional de Ingestão Via Oral
HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MEEM: Mini Exame do Estado Mental
MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*
NDPCS: *Northwestern dysphagia patient check sheet*
PADAF: Protocolo de avaliação dos distúrbios adquiridos de fala
PEH: Paraparesias espásticas hereditárias
PEH-AD: Paraparesia espástica hereditária autossômica dominante
PEH-AR : Paraparesia espástica hereditária autossômica recessiva
PEH-C: e complicadas
PEH-NC: nas formas não complicadas
Pli: Probabilidade de intolerância à perda de função
QI: Quociente de Inteligência
RADC: *Revised Addenbrokke Cognitive Scale*
RAVLT: Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey
RMN: Ressonância Magnética
ROMP: Questionário Radboud Oral Inventory Motor for Parkinson's disease
SDQ-DP: Questionário de detecção de disfagia em pacientes com Doença de Parkinson
SF-36 Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form Health Survey
SNC: Sistema Nervoso Central
SPG :*Spastic paraplegia*
SPOAN: Paraparesia espástica com atrofia óptica e neuropatia.
SPRS: *Spastic Paraplegia Rating Scale*
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WIISC III: Escala de Inteligência Wechsler para crianças

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
Estratégias para localizar e selecionar as informações	14
3. MARCO CONCEITUAL	26
4. JUSTIFICATIVA	27
5. OBJETIVOS	29
5.1 Objetivo primário	29
5.2 Objetivos secundários	29
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
7. ARTIGO 1	35
8. ARTIGO 2	49
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
10. PERSPECTIVAS FUTURAS	65
11. ANEXOS/ APÊNDICES	66

1. INTRODUÇÃO

As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de doenças genéticas caracterizado pela presença de hipertonia espástica e fraqueza muscular de predomínio nos membros inferiores decorrente da degeneração da porção distal dos axônios do trato corticoespinal (Depienne et al, 2007). Além da grande heterogeneidade clínica, há também uma grande heterogeneidade genética com pelo menos 80 loci descritos como associados às PEH (Depienne et al, 2007; Schule et al, 2016).

As PEH são usualmente classificadas clinicamente em formas não complicadas ou puras (PEH-NC), nas quais são descritos apenas os achados piramidais (sensibilidade vibratória e bexiga neurogênica também podem estar presentes); e em formas complicadas (PEH-C), nas quais os achados piramidais estão acompanhados de disfunção de outros sistemas neurológicos ou sistêmicos (Ex: ataxia, disfunção cognitiva, amiotrofia, alterações cutâneas, entre outros)(Harding, 1983). Apesar de as PEH serem condições raras, recentes estudos populacionais sugerem que sua prevalência seja similar a de outras condições neurológicas mais estudadas na literatura como as ataxias hereditárias e a esclerose lateral amiotrófica (Ruano et al, 2014).

A fisiopatologia das PEH está relacionada a mutações que levam a perda ou modificações na função de proteínas importantes para o transporte de macromoléculas e organelas pelos axônios; remodelamento de microtúbulos e citoesqueleto; função mitocondrial; organização e formação do retículo endoplasmático liso; função lisossomal, etc. (Salinas et al, 2008; Blackstone et al, 2011; Chang et al, 2014). Apesar de os neurônios com axônios mais longos (localizados nos tratos corticoespinal e fascículos gracil e cuneiforme) serem os mais suscetíveis a estas alterações (Salinas et al, 2008), outras células do sistema nervoso também pode estar alteradas, em menor grau, e com elas um envolvimento multissistêmicos das funções neurológicas pode estar presente e contribuir para aumentar a incapacidade e exclusão social gerada por estas condições.

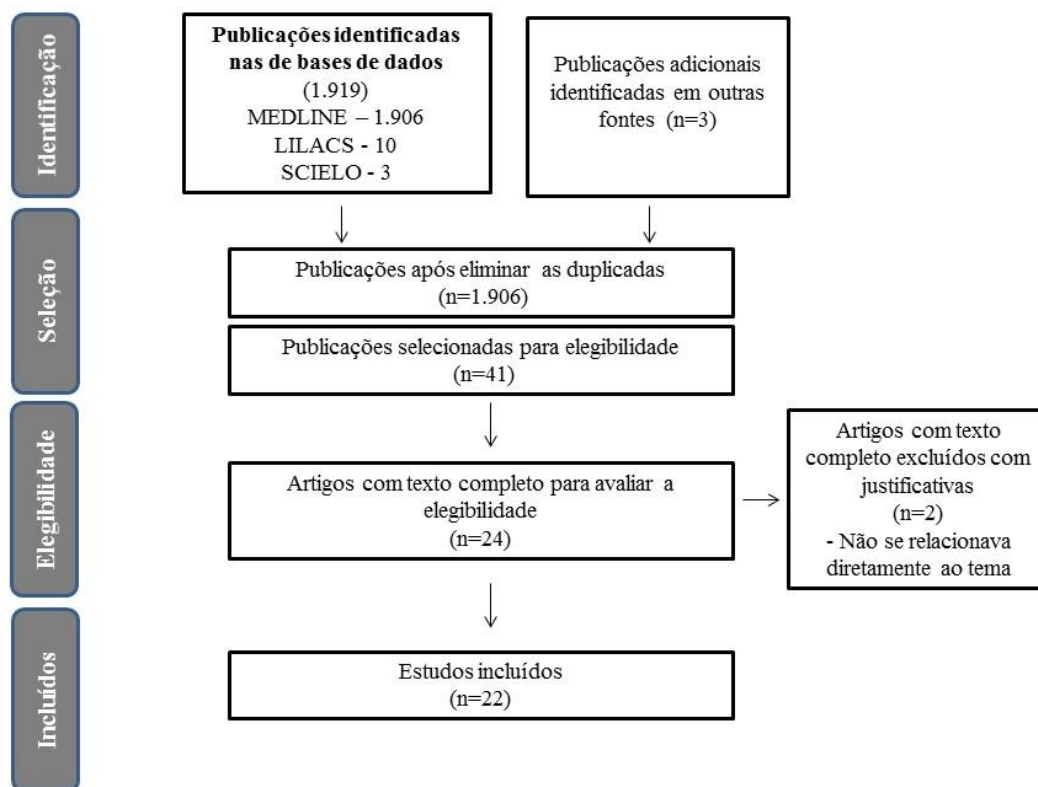
O estudo das funções cognitivas em PEH-NC e PEH-C pode indicar o envolvimento de outros grupos neuronais e ampliar a descrição do fenótipo clínico destas condições. A avaliação da deglutição pode ser importante tanto para o manejo sintomático com a possibilidade de elaboração de protocolos clínicos de seguimento dos indivíduos afetados por estas condições e para o diagnóstico diferencial com outras condições adquiridas ou hereditárias em que há proeminente envolvimento do trato corticoespinal como a

esclerose lateral amiotrófica e sua variante esclerose lateral primária. Desta forma consideramos que a avaliação ampla da cognição e da deglutição dos pacientes com PEH podem trazer informações importantes para: 1) caracterizar de forma mais completa o fenótipo destas condições; 2) mostrar a necessidade de ampliar os estudos pré-clínicos (em modelos celulares e animais) e neuropatológicos (em humanos - *post-mortem* e de neuroimagem) para o entendimento do envolvimento de outras populações neuronais; 3) escolher desfechos clínicos para futuros ensaios clínicos que venham a ser desenhados para testar novas terapias no futuro; 4) e para prover um cuidado e atenção mais ampla a saúde dos indivíduos acometidos por estas condições raras e negligenciadas. Desta forma, o presente estudo pretende caracterizar as funções cognitivas e a deglutição de indivíduos com as principais formas de PEH-NC e PEH-C e verificar a associação de alterações nestas funções com o grau de envolvimento motor, com o estágio e com a duração da doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Realizamos revisão sistematizada da literatura para a busca de estudos sobre disfagia, disartria e o perfil cognitivo de pacientes com diagnóstico molecular confirmado de PEH. Poucos estudos foram encontrados e a maioria dos trabalhos selecionados não aplicou instrumentos específicos validados para a descrição e quantificação destes aspectos clínicos ou eram relatos de casos. Para a busca dos estudos foram consultadas as bases de dados LILACS, SciELO e MEDLINE, no mês de Outubro de 2018 sem limite de tempo, utilizando-se os descritores de população e desfecho de interesse conforme o acrônimo PECO: *“hereditary spastic paraplegia” OR “spastic paraplegia” OR “Hereditary Spastic Paraplegias” OR “Paraplegia, Hereditary Spastic” OR “Paraplegias, Hereditary Spastic” OR “Spastic Paraplegias, Hereditary” OR “Paraplegia, Spastic, Hereditary” OR “Autosomal Recessive Hereditary Spastic Paraplegia” OR “Spastic Paraplegia, Hereditary, Autosomal Recessive” OR “Hereditary Spastic Paraplegia, Autosomal Recessive” OR “Spastic Paraplegia, Autosomal Recessive, Hereditary” OR “Autosomal Recessive Spastic Paraplegia, Hereditary” OR “Hereditary Autosomal Recessive Spastic Paraplegia” OR “Hereditary Autosomal Dominant Spastic Paraplegia” OR “Autosomal Dominant Spastic Paraplegia Hereditary” OR “Spastic Paraplegia, Hereditary, Autosomal Dominant” OR “Hereditary, Spastic Paraplegia, Autosomal Dominant” OR “Spastic Paraplegia, Autosomal Dominant, Hereditary” OR “SPG4” OR “SPG11” OR “SPG5” OR “SPG7” AND “Cognition” OR “Cognitions” OR “Cognitive Function” OR “Cognitive Functions” OR “Function, Cognitive” OR “Functions, Cognitive” OR “Dysphagia”*. Foram encontrados 1919 artigos, adicionalmente três artigos foram incluídos em buscas manuais realizadas nos principais artigos de revisão do tema e entre as referências dos artigos selecionados. No total foram selecionados 22 artigos relacionados à questão de pesquisa.

Figura 1 – Percurso da busca realizada para seleção dos textos a serem analisados (Liberati, 2009).



Entretanto, antes de detalharmos os aspectos relacionados as questões da pesquisa encontrados na busca sistematizada à literatura, realizaremos uma breve revisão sobre as paraparesias espásticas hereditárias utilizando multiplas referências originais e de revisões narrativas sobre o tema obtidas tanto através da revisão sistematizada da literatura apresentada acima, quanto por buscas manuais sobre o tema.

As paraparesias espásticas hereditárias são um grupo heterogêneo de doenças genéticas caracterizado pela presença de hipertonia espástica e fraqueza muscular de predomínio nos membros inferiores decorrente da degeneração da porção distal dos axônios do trato corticoespinhal. Além da grande heterogeneidade clínica, há também uma grande heterogeneidade genética com pelo menos 80 loci descritos como associados às PEH, com formas de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligadas ao X e mitocondriais (Depienne et al, 2007; Schule et al, 2016).

2.1 Aspectos clínicos e genéticos

As PEH são usualmente classificadas clinicamente em formas não complicadas ou puras, nas quais apenas os achados piramidais (fraqueza muscular, hiperreflexia, clônus, espasticidade e presença de sinal de Babinski) são encontrados (alterações em sensibilidade vibratória e urgê/incontinência urinária também são aceitas como parte deste fenótipo); e em formas complicadas, nas quais os achados piramidais estão acompanhados de disfunção de outros sistemas neurológicos ou de envolvimento sistêmico (Ex: ataxia, crises epiléticas, disfunção cognitiva, amiotrofia, sinais extrapiramidais, neuropatia periférica, surdez, anormalidades visuais, alterações cutâneas, entre outros). Esta classificação clínica foi proposta pela eminente neurologista Anita Harding em 1983 em uma era pré-molecular e se mostra útil ainda nos dias atuais (Harding, 1983).

A idade de início dos sintomas das PEH é muito variável, podendo ocorrer desde a infância precoce até a oitava década de vida (Murray & Mitsumoto, Bradley, 2013). As PEH-NC com início na adolescência ou vida adulta costumam apresentar um curso lentamente progressivo; já as formas de início na infância precoce tem quadro clínico usualmente estático (não progressivo) (Fink, 2014). As PEH-C em geral apresentam-se em idades de início mais precoces e sua evolução apresenta curso mais rápido levando a maior incapacidade e dependência funcional do que as formas puras (Schule et al, 2016).

A classificação genética das PEH é baseada no modo de herança, *locus* e/ou mutação causal. Os *loci* para as PEH são designados *SPG* (da sigla do termo em inglês *spastic paraplegia*) (Depienne et al, 2007; Fink, 2014; Novarino et al., 2014) e estes são numerados de acordo com ordem cronológica de suas descrições.

A **Tabela 1** mostra a classificação genética das PEH de acordo com a herança e forma clínica.

Tabela 1 – Classificação genética de acordo com a forma clínica das PEH		
	Não-complicadas	Complicadas
PEH-AD	SPG4, SPG6, SPG7, SPG8, SPG10, SPG12, SPG13, SPG18, SPG19, SPG31, SPG33, SPG37, SPG40, SPG41, SPG42, SPG72, SPG73	SPG9A, SPG10, SPG17, SPG29, SPG36, SPG38
PEH-AR	SPG3A, SPG5A, SPG7, SPG11, SPG25, SPG28, SPG43, SPG48, SPG58, SPG62, SPG65, SPG71, SPG72	SPG5A, SPG7, SPG9B, SPG11, SPG14, SPG15, SPG18, SPG20, SPG21, SPG23, SPG24, SPG26, SPG27, SPG28, SPG30, SPG32, SPG35, SPG39, SPG43, SPG44, SPG45, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG50, SPG51, SPG52, SPG53, SPG54, SPG55, SPG56, SPG57, SPG58, SPG59, SPG60, SPG61, SPG2, SPG63, SPG64, SPG65, SPG66, SPG67, SPG68, SPG69, SPG70, SPG74, GAD1, SPOAN
PEH ligadas ao X	SPG16, SPG34	SPG1, SPG2, SPG16, SPG22

Legenda da tabela 1: PEH-AD – paraparesia espástica hereditária autossômica dominante; PEH-AR - paraparesia espástica hereditária autossômica recessiva

2.2 Epidemiologia

A prevalência mínima das PEH foi estimada em recente metanálise em 4,4:100.000 habitantes entre Europeus, japoneses e em países do norte da África (Ruano et al, 2014). Dois estudos de base populacional, um realizado em Portugal e outro na Finlândia mostraram prevalências um pouco maiores do que nos demais estudos entre 4,1 e 7,4:100.000 habitantes, com prevalência geral levemente superior a das ataxias

hereditárias (6,5:100.000 habitantes), condições mais conhecidas e estudadas na literatura científica e em nosso país. A forma mais frequente de PEH é a SPG4, de herança autossômica dominante, que representa entre 37-46% dos casos com herança dominante na Europa (Finsterer et al, 2012; Ruano et al, 2014) e pode ser encontrada em até 10-15% dos casos isolados com apresentação pura (Depiène et al, 2007). Em recente estudo colaborativo brasileiro mutações no *SPAST/SPG4* foram responsáveis por 35% dos casos de PEH-NC (França Jr., et al, 2014) e em estudo realizado no Rio Grande do Sul (RS), por nosso grupo de pesquisa, a SPG4 foi responsável por 60% dos casos de PEH com herança claramente autossômica dominante (Burguez et al, 2017).

A prevalência relativa de SPG4 no estudo gaúcho foi similar a de uma grande coorte alemã recentemente publicada que avaliou 222 casos índices consecutivos com PEH com herança autossômica dominante e que encontrou SPG4 em 61% destes indivíduos (Schule et al., 2016). Cabe ressaltar que o critério para definição do padrão de herança foi o mesmo entre estes dois estudos (Schule et al., 2016, Burguez et al, 2017).

Para as PEH de herança autossômica recessiva (PEH-AR), a SPG11 é descrita como a forma mais frequente, entre 15-21% (Ruano et al., 2016), sendo responsável por 26,3% dos casos de PEH-AR atendidos no RS (Burguez et al., 2017). A SPG7 e SPG5 foram diagnosticadas em 10,5% e 5,2% das famílias com PEH-AR no RS (Burguez et al., 2017).

2.3 Fisiopatologia

Os mecanismos celulares que levam a degeneração axonal do trato corticoespinal são provavelmente tão diversos e complexos como a genética molecular das PEH. Os principais estudos nas PEH sugerem que defeitos em diferentes componentes celulares levam a disfunção no transporte de macromoléculas e organelas pelo axônio; a alterações no remodelamento de microtúbulos e citoesqueleto; a alteração na função mitocondrial e desenvolvimento do axônio; a alterações no tráfego entre o retículo endoplasmático e complexo de Golgi, na organização e formação do retículo endoplasmático liso e na função lisossomal, nos mecanismos de controle de qualidade proteica celular, e no metabolismo de purinas e lipídios (Salinas et al, 2008; Blackstone et al, 2011; Chang et al, 2014). Os axônios mais longos parecem ser mais suscetíveis a alterações no tráfego de membrana e transporte axonal e isto pode acarretar em um desenvolvimento, manutenção e crescimento axonal anormal e eventualmente à neurodegeneração (Salinas et al, 2008).

2.3.1 Fisiopatologia da SPG4

A paraparesia espástica hereditária do tipo 4 (SPG4) é a forma mais frequente de PEH, conforme já abordamos, e a principal forma que será estudada no presente trabalho. Por isso, detalharemos mais sua fisiopatologia. A SPG4 é causada por mutações em heterozigose no gene *SPAST*, o qual codifica a proteína espastina, uma ATPase que corta microtúbulos. A espastina faz parte da família das ATPases Associadas a diversas Atividades celulares (AAA), um grupo de proteínas que dividem um domínio ATPase com funções celulares diversas (Ex: tráfego de membrana, motilidade intracelular, biogênese de organelas, enovelamento proteico e proteólise) (Salinas et al., 2008; Blackstone et al., 2011; Chang et al., 2014; Fink, 2014).

O principal mecanismo relacionado a SPG4 é a haploinsuficiência, ou seja, as variantes patogênicas levariam a perda de função da proteína codificada por um dos alelos do gene e esta perda de 50% da função não seria tolerada levando a neurodegeneração. Dados recentes da base *Exome Aggregation Consortium* (EXaC) mostram que o índice de probabilidade de intolerância à perda de função (pLI) do *SPAST* é de 1.0. O pLI varia de 0 a 1, sendo escores >0,9 indicativos de genes em que a perda de função não é tolerada, ou seja, genes haploinsuficientes como o *SPAST*. A provável perda de função da espastina pode afetar várias rotas celulares como a endocitose, morfogênese do retículo endoplasmático e o transporte axonal. Também há evidências de que a proteína mutada pode interagir com a proteína selvagem e assim interferir na sua localização. Estas alterações têm apresentado efeito sobre o transporte axonal, levando a morte (*dying back*) do axônio (Denton et al., 2016).

Dois modelos animais (camundongos) com diferentes mutações indicaram a relação da espastina com o transporte axonal. No primeiro modelo foi observado o efeito de uma proteína truncada (códon prematuro de parada); as anormalidades observadas foram restritas aos axônios e, em análise dos neurônios corticais, somente alterações no transporte axonal retrógrado foram observadas (acúmulo de mitocôndrias e peroxissomos na região distal e não em outras partes da célula) (Tarrade et al., 2006). No segundo modelo, foi utilizada alteração no sítio de *splicing*; o qual também resultou numa proteína truncada, mas neste estudo, através de análise utilizando *time-lapse microscopy* foi observada alteração somente no transporte axonal anterógrado (Kahsher et al., 2009). Apesar de em ambos os casos a espastina estar diminuída (efeito quantitativo), o tipo de mutação levou a fenótipos celulares distintos (efeito qualitativo). Estes dados

foram observados em modelos de camundongos, em que a alteração celular pode ser distinta da encontrada em humanos.

Na tentativa de melhor entendimento do processo fisiopatológico da SPG4, alguns autores realizaram estudos com células tronco pluripotentes induzidas (iPS) a partir de fibroblastos de pacientes. No estudo apresentado por Havlicek e colaboradores (2014), os neurônios diferenciados a partir de iPS derivadas de fibroblastos de 2 pacientes com mutação *nonsense* no gene *SPAST* apresentavam diminuição na formação de neuritos, o qual estava associado a alterações no transporte axonal, com redução do transporte retrógrado. O fenótipo celular foi resgatado pela superexpressão da espastina, reforçando o conceito de que a haploinsuficiência seja o principal mecanismo da doença.

Um outro dado de interesse para o presente estudo são as evidências recentes que indicam que um dos mecanismos da desestabilização de microtúbulos pela proteína Tau-fosforilada (um dos mecanismos principais da fisiopatologia da doença de Alzheimer e da demência frontotemporal) seria mediante aumento da atividade da espastina (Zempel et al, 2015). Desta forma, um maior entendimento das funções da espastina pode trazer repercussões para condições mais comuns e com maior transcendência como a doença de Alzheimer e podem indicar que outros grupos neuronais (além dos neurônios da via piramidal) também podem ser comprometidos por disfunções nesta proteína, sugerindo a possibilidade de um fenótipo neurológico ampliado.

2.4 Achados neuropatológicos e de neuroimagem

Estudos *post mortem* nas PEH encontram de forma consistente degeneração dos axônios do trato corticoespinal (máxima na medula espinhal torácica) e das fibras do fascículo grácil, parte do cordão posterior da medula. As PEH levam; portanto, a degeneração distal de axônios sensitivo-motores longos do sistema nervoso central (SNC) (Fink, 2013). Também há descrição de degeneração do trato espinocerebelar, perdas das células de Betz da camada V do córtex e perda leve de neurônios do corno anterior da medula (Salinas et al, 2008; Fink, 2014). O padrão de degeneração seria decorrente da morfologia única dos neurônios espinhais, em que os axônios mais longos (que podem chegar a mais de 1m de comprimento) possivelmente teriam uma maior dependência do tráfego de membranas, transporte associado a microtúbulos e organização do citoesqueleto, e da função mitocondrial (Salinas et al, 2008).

Além desses achados, há estudos mostrando que as disfunções das PEH não são restritas ao sistema piramidal. Através da utilização da tractografia por difusão (DTI) por ressonância magnética nuclear (RMN) em 11 pacientes com SPG4 e 23 controles, um estudo demonstrou redução na fração de anisotropia (FA) nos tratos corticoespinhais, giro do cíngulo e esplênio do corpo caloso (Rezende et al., 2014). Outro estudo transversal realizou DTI em 4 pacientes com SPG11, 3 com SPG4 e 26 controles e encontrou aumento na difusividade média (MD) e redução na FA nos centros semiovais, substância branca frontal, peritrigonal e dos centros semiovais, e no braço posterior da capsula interna e em todas as porções do corpo caloso na SPG11. Alterações similares foram encontradas na SPG4 nos centros semiovais, braço posterior da capsula interna, pedúnculos cerebrais, joelho e corpo do corpo caloso, e em regiões peritrigonais (Garaci, 2014).

2.5 Diagnóstico

As PEH são diagnosticadas com base nos seguintes critérios: sintomas clínicos característicos como fraqueza e rigidez espástica nos membros inferiores, acompanhados de urgência urinária com curso não progressivo ou lentamente progressivo de acordo com a idade de início dos sintomas; exame neurológico demonstrando sinais piramidais, secundários a disfunção dos tratos corticoespinhais nos membros inferiores (espasticidade, fraqueza muscular e hiperreflexia; tipicamente associados com a presença do sinal de Babinski bilateralmente); frequentemente acompanhadas de leve diminuição da sensibilidade vibratória nos membros inferiores; história familiar consistente com herança autossômica dominante ou recessiva, ligada ao X ou mitocondrial (muitas vezes pode não haver casos semelhantes na família); exclusão de outras doenças adquiridas e hereditárias. Não existem biomarcadores que auxiliam no diagnóstico confirmatório da maioria das formas PEH, sendo o teste genético específico necessário para esta confirmação.

2.6 Tratamento

Atualmente não existem tratamentos modificadores efetivos para as PEH. Há relatos anedotais de resposta a alguns medicamentos como a levodopa na SPG8 (Bettencourt et al, 2013) e ensaios clínicos pequenos com resposta em marcadores bioquímicos na SPG5, uma doença relacionado ao metabolismo dos sais biliares (Mignarri et al, 2015; Schöls et

al, 2017). Há tratamentos específicos para doenças genéticas que podem apresentar fenótipo de PEH, como a xantomatose cerebrotendínea, deficiência de vitamina E, abetalipoproteinemia e acidúria glutárica. O tratamento medicamentoso atual das PEH é sintomático e visa melhorar a qualidade de vida dos indivíduos (Murray & Mitsumoto, Bradley, 2013).

2.7 Aspectos cognitivos e deglutição nas PEH

Nesta seção abordaremos os artigos encontrados na revisão sistematizada da literatura relacionados a questão de pesquisa sobre as alterações em funções cognitivas e deglutição nas PEH. No total avaliamos 22 artigos relacionados à questão de pesquisa, entretanto os estudos eram séries de casos e não realizavam avaliações completas e/ou específicas para cada sintoma investigado o que demonstra de certa forma o aspecto inovador do presente trabalho e o justifica no contexto não apenas local, mas da literatura internacional.

2.7.1 Perfil cognitivo nas PEH:

Encontramos poucos artigos que relataram o perfil cognitivo dos pacientes com PEH, sendo rara a aplicação sistemática de baterias completas de avaliação neuropsicológica. Os achados principais destes estudos serão detalhados abaixo.

2.7.1.1 Perfil cognitivo nas PEH-NC

Em uma série de 10 pacientes (8 famílias) diagnosticados com SPG4 no norte da Inglaterra, 4/10 (40%) pacientes apresentaram pontuações abaixo do ponto de corte para déficit cognitivo no *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), 2 destes com menos de 30 anos de idade. Alterações nas tarefas de memória do MOCA foram encontradas em 7/10 (70%) dos casos e 1/10 pacientes apresentou alteração em performance visuo-espacial e executiva (Guthrie et al, 2012). Outra série de casos avaliou 25 pacientes franceses com SPG4 sintomáticos, 4 portadores assintomáticos (10 famílias) e 29 familiares com genótipo normal pareados por idade e escolaridade com a *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMCOG). Nenhum paciente com sinais de demência clínica foi identificado. O CAMCOG foi alterado em 7/29 pacientes com SPG4 e em 5/29 controles, sendo o escore médio levemente menor nos casos, mas sem atingir significância estatística. Três casos com SPG4 tiveram escores compatíveis com demência leve no CAMCOG, todos os 3 pacientes em estágios avançados da doença, já

cadeirantes. O CAMCOG correlacionou-se com a gravidade da doença, mas não com a idade do indivíduo ou duração dos sintomas. Não houve diferença nos escores ao estratificar esta população em indivíduos com mais ou menos de 50 anos, apenas houve diferença na estratificação em indivíduos com mais ou menos de 70 anos, na qual os indivíduos com mais de 70 anos apresentaram escores menores em funções executivas. Não houve diferença entre o tipo de mutação apresentada e os aspectos cognitivos dos pacientes com SPG4 (Tallaksen et al, 2003).

Uma grande série de casos de pacientes com PEH provenientes da Alemanha avaliou 608 pacientes provenientes de 519 famílias. Foram identificados 196 casos com SPG4 (149 famílias), 28 casos com SPG7 (25 famílias), 15 casos com SPG11 (12 famílias), 10 casos com SPG5 (9 famílias), 7 casos com SPG15 (6 famílias) entre outros genótipos com menores frequência. Os achados adicionais ao envolvimento da via piramidal foram avaliados por um inventário de sinais e sintomas para as PEH, sendo o achado apenas descrito como ausente ou presente de acordo com julgamento clínico. Com base neste inventário, a frequência de cada achado entre os diferentes genótipos foi avaliada, sendo necessário que apenas 1 caso em cada família apresentasse um determinado sinal/sintoma para que este fosse considerado como presente. Entre as famílias com SPG4 menos de 5% apresentavam alterações cognitivas e nenhuma família com SPG5 apresentou alterações cognitivas (Schule et al, 2016).

Uma série de casos francesa avaliou 8 pacientes afetados e 1 paciente assintomático com SPG4 provenientes de 4 famílias. Foi realizada uma bateria psicológica utilizando o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) para teste de rastreio e outros testes para avaliação da memória episódica verbal e visuoespacial, velocidade do processamento da informação, funções executivas, habilidades visuoespaciais e visuoperceptivas e atenção. Todos os pacientes da série apresentaram déficit cognitivo leve. Foi verificado que 8/9 (89%) dos pacientes apresentavam distúrbios executivos e 7/9 (78%) tiveram comprometimento cognitivo social. Um paciente teve comprometimento na memória semântica. Dois pacientes apresentaram efeito de teto no MEEM (ou seja, 30/30), já que tiveram alterações nos domínios cognitivos de atenção e funções executivas em testes específicos. Não foi observado retardo mental ou demência (Chamard et al, 2016)

Em uma coorte composta por 70 pacientes da Itália (43 com PEH-NC e 27 com PEH-C) avaliou a cognição através da aplicação do *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised* (WAIS-R) e *Wechsler intelligence scale for children— third edition* (WISC-III), além de outros testes cognitivos como o Teste de Trilhas B e Teste de Figura Rey. Foi relatado

comprometimento cognitivo leve em 1/7 (14,3%) SPG3A, 5/32 (15,6%) SPG4, 1/3 (33,3%) SPG10, 2/11 (18,2%) SPG11, 2/2 (100%) SPG35. O Quociente de Inteligência (QI) estava abaixo de 1 desvio padrão da média em apenas 1 paciente com SPG4 e 1 com SPG10 (Martinuzzi et al, 2016).

Além destas séries de casos também encontramos relatos de casos ou de famílias únicas que reportaram pacientes com SPG4 e fenótipos complicados por alterações cognitivas (Nielsen et al, 2004; Murphy et al, 2009).

2.7.1.2 Perfil cognitivo nas PEH-C

Um estudo multicêntrico avaliou 37 pacientes com SPG11 (20 famílias) e relatou deficiência intelectual em 12 pacientes, em 8 destes confirmada por teste de QI. Em 80% (24/30) dos casos o declínio cognitivo era evidente na avaliação médica e piorou com o tempo, neste caso não foi citado o método de avaliação de declínio cognitivo, nem em quais domínios, nem a velocidade de sua progressão. O MEEM foi aplicado em apenas 5/37 pacientes com SPG11, e foi verificada pontuação abaixo do ponto de corte para alteração cognitiva em 4/5 destes. Apenas um paciente que tinha a menor duração da doença (2 anos) não apresentava declínio cognitivo significativo no MEEM. Dois pacientes neste estudo realizaram avaliação neuropsicológica abrangente demonstrando alterações em memória, fluência verbal e atenção, em um destes casos a avaliação foi repetida após 5 anos mostrando deterioração do status cognitivo (Stevanin et al, 2008). Outro estudo apresentou uma série de 25 pacientes com SPG11 avaliados em São Paulo que realizaram avaliação cognitiva pela escala Revised Addenbrokke Cognitive Scale (R-ADC); 84% apresentaram escores compatíveis com demência. A razão VLOM (fluência verbal + linguagem/ orientação + memória) do R-ADC (utilizada em alguns estudos com a finalidade de diferenciar doença de Alzheimer de demência frontotemporal), bem como a alta frequência de certos distúrbios comportamentais (agitação anormal, desinibição e apatia), defendiam fortemente uma disfunção preferencial das áreas frontotemporais (Faber et al, 2016). Em estudo realizado na Holanda todos os 18 pacientes com SPG11 avaliados (9 famílias) apresentavam déficits cognitivos por avaliação clínica, sendo que 39% destes casos iniciaram os sintomas da doença por dificuldade de aprendizado (Bot et al, 2013). Na grande série de casos alemã relatada na seção acima (Schule et al, 2016) a frequência de alterações cognitivas foi de 100% entre as famílias com SPG11 e <5% entre as famílias com SPG7 (Schule et al, 2016).

Em um estudo realizado na China todos os 12 pacientes com SPG11 apresentaram déficits cognitivos por aplicação do MEEM em estágios iniciais variando de comprometimentos leves até demência (Du et al, 2017). Na coorte italiana descrita acima, o QI estava abaixo da média normal para 8/11 com SPG11 e 2/3 para SPG15 (Martinuzzi et al, 2016). Um relato de dois casos com SPG11 que realizaram avaliação neuropsicológica abrangente descreveu alterações em tarefas de funções executivas (Siri et al, 2010) e um relato de achados clínicos de três irmãos de uma família consanguínea marroquina com SPG20 verificou por exame clínico deficiência intelectual grave com alteração na linguagem (Dardour et al, 2017).

Por fim, uma série de casos na Búlgaria avaliou cinco pacientes com SPG78 combinada com síndrome piramidal-cerebelar. Em avaliação clínica foram encontrados déficits cognitivos em 4 dos 5 indivíduos (80%), variando de comprometimentos leves em memória verbal até demência avançada com características fronto-temporais (Estrada-Cuscano et al, 2016).

2.7.1.3 PEH-NC versus PEH-C

Um estudo comparou a performance cognitiva em bateria neuropsicológica abrangente entre PEH-NC (N=20) e PEH-C (n=9). As PEH-C apresentaram uma redução significativa das pontuações nos domínios cognitivos testados (memória, atenção e função executiva), ao passo que não houve resultados alterados para as PEH-NC quando comparados a controles (Uttner et al, 2007). Este estudo não especificou o diagnóstico molecular das PEH estudadas, sendo difícil interpretar a validade externa destes resultados.

Um estudo realizado em Portugal com 146 pacientes com PEH sem confirmação molecular relatou deficiência intelectual em 31% dos casos, sendo ausente nas formas de PEH-NC e presente em 66% das formas de PEH-C (Coutinho et al, 1999).

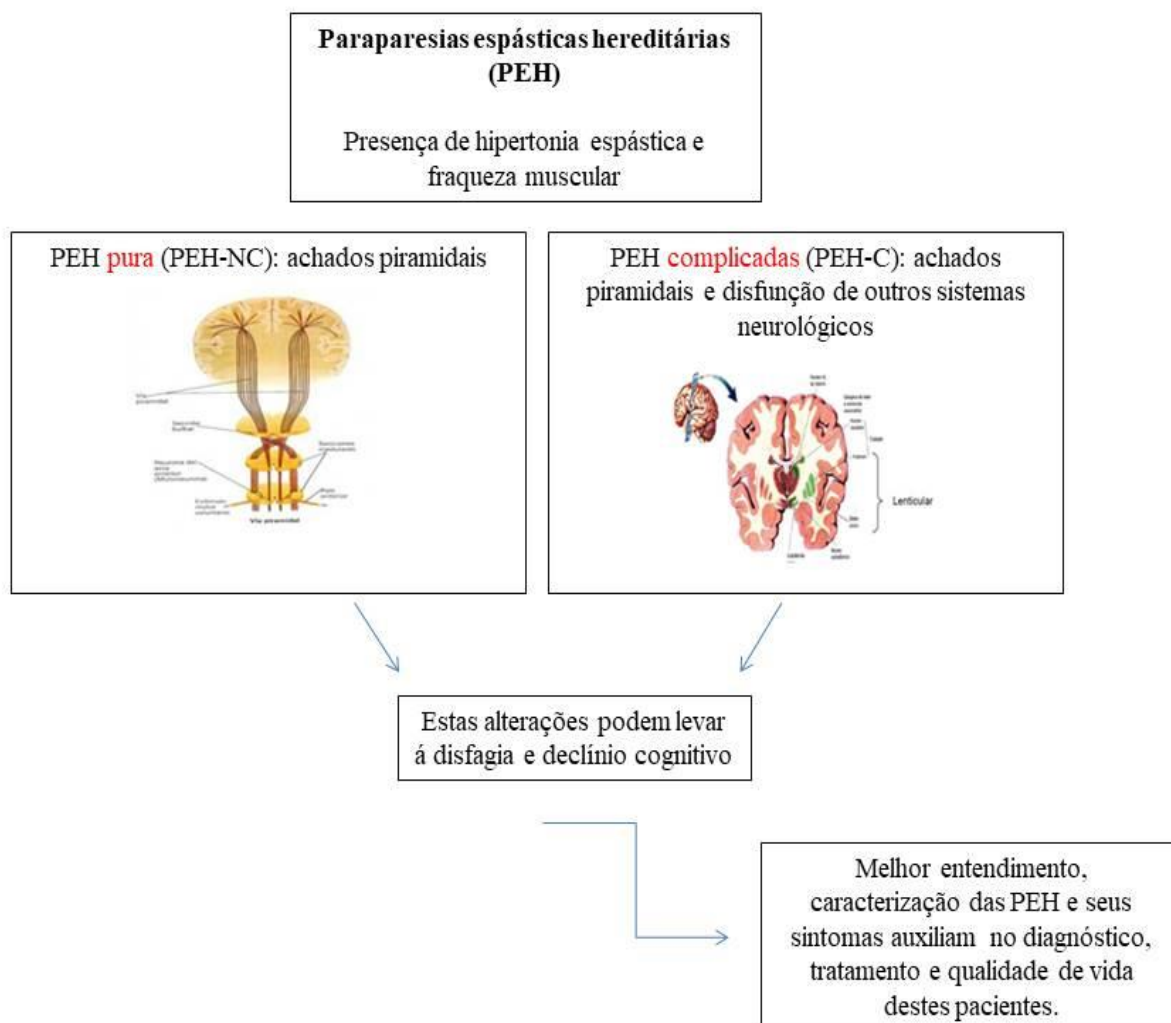
2.7.1.4 Disfagia nas PEH

O número de estudos que avaliou a deglutição nas PEH é ainda menor do que os estudos de aspectos cognitivos. Não encontramos estudos na literatura que utilizassem protocolos específicos para a avaliação da disfagia.

Um estudo relatou que 7/13 pacientes com SPG11 apresentaram disfagia, 3 destes com necessidade de gastrostomia (Bot et al, 2013). Na série portuguesa descrita acima, 18%

dos 146 indivíduos analisados apresentavam disfagia (5.7% nas PEH-NC e 32% nas PEH-C) (Coutinho, 1999); já na série alemã menos de 5% das famílias com SPG4, cerca de 12,5% das famílias com SPG11 e nenhuma das famílias com SPG7 e SPG5 apresentavam disfagia (Schule et al, 2016); enquanto que na série italiana 54%, 33% e 42% dos indivíduos com SGP11, SPG15 e SPG5 este sintoma foi descrito, respectivamente (Martinuzzi et al, 2016). No estudo alemão a presença de disfagia foi um fator associado a maior gravidade de doença (Schule et al, 2016). Novamente, salientamos que definição de disfagia nestes estudos era dada pela impressão clínica do neurologista, sem haver descrição de uma avaliação formal da deglutição.

3. MARCO CONCEITUAL



O declínio cognitivo é caracterizado por alterações e desempenho aquém do esperado em qualquer uma das seguintes funções: atividades de memória e aprendizado, linguagem, funções executivas, atenção complexa, funções de percepção, cognição social. A disfagia pode ser definida como qualquer alteração na deglutição de alimentos, líquidos ou saliva, sendo um sintoma comum a diversos tipos de doenças. Estudos mostram que indivíduos com PEH podem apresentar durante o curso da doença um ou mais destes sintomas, porém pouco se sabe sobre a caracterização clínica destes achados nas diferentes formas de PEH e qual o impacto da disfagia e declínio cognitivo na qualidade de vida destes pacientes.

Figura 2: Marco conceitual esquemático. Fonte: Elaborado pela autora (2018)

4. JUSTIFICATIVA

As paraparesias espásticas hereditárias são um grupo de doenças neurodegenerativas negligenciadas em que poucos estudos realizaram uma avaliação sistemática da frequência e características das alterações cognitivas e disfagia nas suas diferentes formas de apresentação. Os estudos de neuroimagem cerebral (Rezende et al, 2015) e os achados neuropatológicos mostram que a degeneração e disfunção neuronal não é restrita à via piramidal mesmo nas formas consideradas inicialmente como puras. Entre as formas de PEH-C há um número maior de estudos que avaliou aspectos cognitivos, em especial na SPG11, contudo na maioria dos estudos não fica clara a forma de elegibilidade amostral, não sendo especificado se os casos foram recrutados consecutivamente o que pode interferir na interpretação dos resultados.

No ambulatório de Neurogenética do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre acompanhamos atualmente 91 famílias (129 indivíduos) com diagnóstico clínico de PEH. Em recente estudo (Burguez et al, 2017) realizamos sequenciamento de nova geração (NGS) de painel de 12 genes relacionados às PEH em uma amostra consecutivas de 29 casos índices que tivessem ou recorrência familiar, ou consanguinidade ou corpo caloso afilado em exame de neuroimagem. O diagnóstico da forma de PEH foi realizado em 16/29 famílias (13 casos definidos e 3 prováveis) pelo painel de NGS. Após a confirmação do caso índice, realizamos sequenciamento de Sanger para as mutações identificadas nos demais familiares afetados. No total identificamos 18 pacientes com diagnóstico de SPG4 (8 famílias), 6 pacientes com SPG11 (5 famílias), 4 pacientes com SPG7 (2 famílias), 4 pacientes com SPG5 (1 famílias), 4 pacientes com xantomatose cerebrotendínea (4 famílias) e 2 com SPG3A. Para o presente estudo também contamos com a colaboração do grupo de Neurogenética da UNICAMP, em que pudemos avaliar 18 pacientes com diagnóstico molecular de SPG4.

O estudo das funções cognitivas em PEH-NC e PEH-C pode indicar o envolvimento de outros grupos neuronais e ampliar a descrição do fenótipo clínico destas condições. A avaliação da deglutição pode ser importante tanto para o manejo sintomático com a possibilidade de elaboração de protocolos clínicos de seguimento dos indivíduos afetados por estas condições e para o diagnóstico diferencial com outras condições adquiridas ou hereditárias em que há proeminente envolvimento do trato-corticoespinal como a esclerose lateral amiotrófica e sua variante esclerose lateral primária. Nosso objetivo foi

o de avaliar os aspectos cognitivos e de deglutição dos pacientes com PEH com confirmação molecular em relação a sua frequência e caracterização clínica nas diferentes formas. Cabe aqui ressaltar que a avaliação de sintomas não-motores dos distúrbios do movimento e das PEH (Servelhere et al, 2016) tem sido cada vez mais estudados e que em doenças como as ataxias hereditárias as alterações não-motoras como sintomas do humor levam a prejuízo na qualidade de vida mais marcado do que a própria disfunção motora que é considerada o principal achado deste grupo de doenças (Schmitz-Hübsch et al, 2010).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Realizar caracterização clínica do perfil cognitivo e da deglutição nas formas mais frequentes de paraparesias espásticas hereditárias.

5.2 Objetivos secundários

- Caracterizar o perfil cognitivo de pacientes com formas puras e complicadas de PEH, de acordo com o genótipo específico.

-

- Caracterizar a deglutição nos pacientes com formas puras e complicadas de PEH, de acordo com o genótipo específico.

- Comparar o desempenho apresentado pelas formas mais frequentes de PEH com um grupo controle não relacionado pareado por idade, sexo e escolaridade.

- Correlacionar os achados cognitivos e da deglutição com a idade, sexo, escolaridade, idade de início dos sintomas, gravidade motora e progressão transversal da doença.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bettencourt C, Morris HR, Singleton AB, Hardy J, Houlden H. Exome sequencing expands the mutational spectrum of SPG8 in a family with spasticity responsive to L-DOPA treatment. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2414–6.
2. Blackstone C, O'Kane CJ, Reid E. Hereditary spastic paraplegias: membrane traffic and the motor pathway. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jan;12(1):31-42.
3. Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudeiro LAJ, et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci* 2017 Dec 15;(383):18-25.
4. Byrne PC, Mc Monagle P, Webb S, Fitzgerald B, Parfrey NA, Hutchinson M. Age-related cognitive decline in hereditary spastic paraparesis linked to chromosome 2p. *Neurology*. 2000 Apr 11;54(7):1510-7.
5. Chamard L, Ferreira S, Pijoff A, Silvestre M, Berger E, Magnin E. Cognitive Impairment Involving Social Cognition in SPG4 Hereditary Spastic Paraplegia. *Behav Neurol*. 2016 Sep 2016:6423461 .
6. Chang J, Lee S, Blackstone C. Spastic paraplegia proteins spastizin and spatacin mediate autophagic lysosome reformation. *J Clin Invest*. 2014 Dec;124(12):5249-62.
7. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol*. 1999 Aug;56(8):943-9.
8. Dardour L, Roelens F, Race V, Souche E, Holvoet M, Devriendt K. SPG20 mutation in three siblings with familial hereditary spastic paraplegia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017 Jul 5;3(4).
9. de Bot ST, Burggraaff RC, Herkert JC, et al. Rapidly deteriorating course in Dutch hereditary spastic paraplegia type 11 patients. *Eur J Hum Genet*. 2013 Nov;21(11):1312-5.
10. Denton KR, Xu C, Shah H, Li XJ. Modeling Axonal Defects in Hereditary Spastic Paraparesis with Human Pluripotent Stem Cells. *Front Biol*. 2016 Oct;11(5):339-354.
11. Depienne C, Fedirko E, Forlani S, et al. Exon deletions of SPG4 are a frequent cause of hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet*. 2007 Apr;44(4):281–4.

12. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol*. 2007 Dec;20(6):674–80.
13. Dürr A, Davoine CS, Paternotte C, et al. Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain*. 1996 Oct;119 (Pt 5):1487-96.
14. Estrada-Cuzcano A, Martin S, Chamova T, et al. Loss-of-function mutations in the ATP13A2/PARK9 gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain*. 2017 Feb;140(2):287-305.
15. Faber I, Martinez ARM, Martins Júnior CR, et al. Hsp type 11 causes a frontotemporal dementia-like syndrome. *Arq Neuropsiq*. 2016 Oct-Dec; 10(4): 276–279.
16. Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2014 Jun 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/>
17. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013 Sep;126(3):307–28.
18. Finsterer J, Löscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-Grumbach M, Stevanin G. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J Neurol Sci*. 2012 Jul 15;318(1-2):1-18.
19. França M Jr, Dogini D, D’Abreu A, et al. SPG4-related hereditary spastic paraplegia: frequency and mutation spectrum in Brazil. *Clin Genet*. 2014 Aug;86(2):194-6.
20. Guthrie G, Pfeffer G, Bailie M, et al. The neurological and ophthalmological manifestations of SPG4-related hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2013 Dec; 260:906–909.
21. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;1 1983 May 21;1(8334):1151-5.
22. Havlicek S, Kohl Z, Mishra HK, et al. Gene dosage-dependent rescue of PEH neurite defects in SPG4 patients’ neurons. *Hum Mol Genet*. 2014 May 15;23(10):2527-41.

Kasher PR, De Vos KJ, Wharton SB, et al. Direct evidence for axonal transport defects in a novel mouse model of mutant spastin-induced hereditary spastic paraparesia (HSP) and human HSP patients. *J Neurochem*. 2009 Jul;110(1):34-44.

23. Liberati A, Altman AG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7)
24. Martinuzzi A, Montanaro D, Vavla M, et al. Clinical and Paraclinical Indicators of Motor System Impairment in Hereditary Spastic Paraplegia: A Pilot Study. *PLoS One* 2016 Apr 14;11(4).
25. Mignarri A, Malandrini A, Del Puppo M, et al. Treatment of SPG5 with cholesterol-lowering drugs. *J Neurol.* 2015 Dec;262(12):2783-5.
26. Murphy S, Gorman G, Beetz C, et al. Dementia in SPG4 hereditary spastic paraplegia: clinical, genetic, and neuropathologic evidence. *Neurology.* 2009 Aug 4;73(5):378-84.
27. Murray & Mitsumoto, In: Bradley. *Neurology in Clinical Practice, Sixth Edition*, Elsevier. 2013.
28. Nielsen JE, Johnsen B, Koefoed P, et al. Hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia: a complex phenotype associated with a new SPG4 gene mutation. *Eur J Neurol.* 2004 Dec;11(12):817-24.
29. Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science.* 2014 Jan 31;343(6170):506–11.
30. Rezende TJ, de Albuquerque M, Lamas GM, et al. Multimodal MRI-based study in patients with SPG4 mutations. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0117666.
31. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.
32. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology.* 2014 Mar;42(3):174-83.
33. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol.* 2008 Dec;7(12):1127–38.

34. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, et al. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia--results from a European multicenter study. *MovDisord*. 2010 Apr 15;25(5):587-95.
35. Schöls L, Rattay TW, Martus P, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain*. 2017 Dec 1;140(12):3112-3127.
36. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016 Apr;79(4):646-58.
37. Servelhere KR, Faber I, Coan AC, França M Junior. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). *ArqNeuropsiquiatr*. 2016 Jun;74(6):489-94.
38. Servelhere KR, Faber I, Saute JA, et al. Non-motor symptoms in patients with hereditary spastic paraplegia caused by SPG4 mutations. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):408-11.
39. Siri L, Battaglia FM, Tessa A, et al. Cognitive profile in spastic paraplegia with thin corpus callosum and mutations in SPG11. *Neuropediatrics*. 2010 Feb;41(1):35-8
40. Stevanin G, Azzedine H, Denora P, et al. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):772-84.
41. Tallaksen CM, Guichart-Gomez E, Verpillat P, et al. Subtle cognitive impairment but no dementia in patients with spastin mutations. *Arch Neurol*. 2003 Aug;60(8):1113-8.
42. Tarrade A, Fassier C, Courageot S, et al. A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition. *Hum Mol Genet*. 2006 Dec 15;15(24):3544-58.

43. Uttner I, Baumgartner A, Sperfeld AD, Kassubek J. Cognitive performance in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a neuropsychological and neuroimaging study. *Neurosci Lett*. 2007 May 29;419(2):158-61
44. Zempel H, Mandelkow EM. Tau missorting and spastin-induced microtubule disruption in neurodegeneration: Alzheimer Disease and Hereditary Spastic Paraplegia. *Mol Neurodegener*. 2015 Dec 21;10:68.

Are Cognitive Changes in Hereditary Spastic Paraplegias Restricted to Complicated Forms?

Laís Alves Jacinto-Scudeiro¹, Gustavo Dariva Machado⁵, Annelise Ayres¹⁰, Daniela Burguêz⁵, Marcia Polese-Bonatto², Carelis Del Valle Gonzalez Salazar⁹, Marina Siebert^{3,7}, Marcondes Cavalcante França Junior⁸, Maira Rozenfeld Olchik^{11*}, Jonas Alex Morales Saute^{1,4,5,6}

Postgraduate programs in ¹Medicine: Medical Sciences, ²Biochemistry and ³Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil; ⁴Neurology and ⁵Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil; ⁶Department of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil; ⁷Unit of Laboratorial Research /Experimental Research Center, HCPA, Porto Alegre, RGS, Brazil; ⁸Department of Neurology, Faculdade de Ciências Médicas and ⁹Postgraduate program in Medical Physiopathology, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP Brazil; ¹⁰ Graduate Program in Health Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil; ¹¹Department of Surgery and Orthopedics, Faculdade de Odontologia, UFRGS, Porto Alegre, RS Brazil.

* Correspondence:

Maira Rozenfeld Olchik

e-mail: mairarozenfeld@hotmail.com

Sponsors and financial support

This study was funded by MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 (460941/2014-3) and FIPE-HCPA (GPPG-HCPA 17-0012). MPB and LAJS are supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). DB is supported by CNPq and GDM is supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS). Public Brazilian agencies were neither involved in the study design and protocol, collection, analysis, and interpretation of data, in the writing of the report, nor in the decision to submit the paper for publication. MCFJr is supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) and CNPq.

Running title

Cognitive Profile of Hereditary Spastic Paraplegia.

Abstract

Background: Little is known about the cognitive profile of Hereditary Spastic Paraplegias (HSP), where most scientific attention has been given to motor features related to corticospinal tract degeneration.

Objectives: We aimed to perform a broad characterization of the cognitive functions of patients with pure and complicated HSP as well as to determine the frequency of abnormal cognitive performances in the studied subtypes.

Methods: A two-center cross-sectional case-control study was performed. All individuals underwent cognitive assessment through screening tests (Mini Mental State Examination - MEEM and Montreal Cognitive Assessment - MOCA) and tests to assess specific cognitive functions (Verbal fluency with phonological restriction - FAS; Verbal categorical fluency - FAS-cat and Rey's Verbal Auditory Learning Test -RAVLT).

Results: Fifty four patients with genetically confirmed HSP diagnosis, 36 with spastic paraplegia type 4 (SPG4), 5 SPG11, 4 SPG5, 4 cerebrotendinous xanthomatosis (CTX), 3 SPG7 and 2 SPG3A, and 10 healthy, unrelated control subjects, with similar age, sex and education participated in the study. SPG4 patients had worse performances in MOCA, FAS, FAS-cat and RAVLT when compared to controls. Most SPG4 patients presented cognitive changes not compatible with dementia, performing poorly in memory, attention and executive functions. SPG5 patients scored lower in executive functions and memory, and SPG7 patients performed poorly on memory tasks. All evaluated cognitive functions were markedly altered in CTX and SPG11 patients. The 2 patients with SPG3A performed normal on cognitive tests.

Conclusions: Cognitive abnormalities are frequent in HSP, being more severe in complicated forms. However, cognitive impairments of pure HSPs might impact patients' lives, decreasing families' socioeconomic status and contributing to the overall disease burden.

Keywords: Hereditary spastic paraplegia; HSP; SPG; Cognitive profile; Memory; Executive function.

Introduction

Hereditary Spastic Paraplegias (HSP) is a heterogeneous group of neurodegenerative genetic diseases (> 80 *loci* have been described) with spastic gait as the core feature^{1,2}. HSP subtypes are clinically classified into pure forms - in which only a pyramidal syndrome is found (although changes in vibratory sensation and neurogenic bladder are accepted) - and complicated forms in which pyramidal findings are accompanied by dysfunction in other neurological systems (e.g. ataxia, parkinsonism, cognitive impairment, etc.) or by systemic involvement³.

Although HSP are rare conditions, recent studies suggest that its prevalence (2 to 10 per 100,000) is similar to or higher than that of more studied conditions such as hereditary ataxias⁴. Spastic paraplegia type 4 (SPG4) is the most frequent autosomal dominant subtype, whereas SPG11 and SPG7 are the most frequent autosomal recessive subtypes of HSP worldwide^{4,5}.

There are few studies that have investigated the cognitive profile of HSP patients. Most of them focused on complicated forms, reporting intellectual disability and cognitive deficits perceptible by physician's clinical evaluation in up to 100% of SPG11 patients^{6,7}. On the other hand, the cognitive characterization of pure forms of HSP remains unclear, with few reports describing mild cognitive changes^{6,8,9}.

Thus, the objective of this study was to characterize the cognitive functions of memory, orientation, verbal fluency, language, attention and executive functions in HSP patients, to determine the frequency of cognitive changes in the different subtypes, and to correlate these findings with disease severity variables.

Material and Methods

1. Design and subjects

We performed a two-center, exploratory, cross-sectional, case-control study conducted at two teaching hospitals in the Brazilian cities of Porto Alegre and Campinas. We included consecutive patients followed at the Neurogenetics outpatient clinics of these hospitals, from December 2016 to August 2018, and who presented genetically confirmed diagnosis of HSP or CTX, which can be considered as a complicated form of HSP⁵. Healthy, unrelated subjects, with similar sex, age, and education characteristics were recruited from the local community of Porto Alegre as the control group for the adult population. Concomitant neurological or systemic conditions that could present cognitive alterations were exclusion criteria. The project was approved by the institutions' ethics committees under review numbers 170012 and 62653816.7.0000.5404, which follows the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all individuals' prior participation.

2. Cognitive evaluation

Cognitive assessments were performed by a single evaluator (LAJS) through standardized tests validated for the Brazilian population, which analyze a range of competencies, namely:

2.1. Mini Mental State Examination (MMSE): screening test for cognitive function evaluation. The maximum score is 30 points and, in the Brazilian population, a score of 28 points or more is indicative of normal cognitive function for individuals who have been formally educated for >8 years¹⁰.

2.2. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): screening test for cognitive function evaluation. The maximum score is 30 points and a score of 26 point or more is indicative of normal cognitive function¹¹.

2.3. Verbal fluency with phonological restriction (FAS): it consists in naming words beginning with the letters F, A and S, respectively, and assesses executive function, language and semantic memory. Performance can be affected by education and by age¹².

2.4. Verbal categorical fluency (animals) (FAS-cat): this measure is a variation of the verbal fluency test and it is restricted to a semantic category. The score may be affected by education¹³.

2.5. Rey's Verbal Auditory Learning Test (RVALT): is a tool to assess immediate memory (RVALT) as well as short (A6) and long-term (A7) retention. The test involves five consecutive repetitions and retrievals of stimuli from a list of 15 words¹⁴.

Cognitive performance for the study population under 17 years-old was evaluated with the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC III)¹⁵. This test can be used as an IQ (Intelligence Quotient) test for children and it is most often used as a clinical tool to measure individual's cognitive abilities. We used the Cubes and Vocabulary subtests to evaluate children's performance. Dementia diagnosis was based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)¹⁶ criteria.

3. Evaluation of depressive symptoms

In order to verify if depressive symptoms could act as a confounding factor for cognitive performance, the Beck Depression Inventory (BDI) was applied. BDI is a self-reported questionnaire composed of 21 questions that assess the intensity of depressive symptoms. Scores range from 0 to 63 points that are crescent in severity¹⁷.

4. Motor Neurological Evaluation

Neurological severity was assessed by the Brazilian Portuguese version of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). SPRS scores ranges from 0-52 and are crescent in severity¹⁸. Disease stage was classified as: 0) asymptomatic; 1) no functional handicap, but signs at examination (slight gait stiffness); 2) mild gait stiffness, walking unlimited, and running still possible; 3) moderate gait stiffness, limited walking without aid, and running impossible; 4) moderate to severe gait stiffness, walking possible with aid; and 5) walking impossible, wheelchair bound. We also estimated the cross-sectional disease progression as the cross-sectional quotient of disease severity (SPRS) and disease duration, as previously established². Disease duration and age of onset of the first motor symptom were reported by patients and their relatives.

5. Statistical Analysis

Statistical tests were selected according to the distribution of data given by Shapiro-Wilk test and histograms. Descriptive analysis of cognitive assessment scores was carried out based on the tests cut-offs for normal performance according to age and education level in the Brazilian population. SPG4, SPG11 and controls individuals' scores were compared by one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey *post hoc* test or Kruskal-Wallis followed by the Dunn-Bonferroni *post-hoc* test. The 95% confidence interval (CI) for differences in means between groups was also provided. Correlations of cognitive performance scores with independent variables (age, education level, age at onset, SPRS, disease stage, disease duration, cross-sectional disease progression) were performed with the Pearson or Spearman correlation tests. A linear regression model was built with independent variables that presented $P < 0.2$ in the simple correlation test, where only variables that maintained $P < 0.05$ after adjustment for covariates were kept in the final model. Statistical significance was defined as P -value < 0.05 .

Results

A total of 54 patients with HSP were enrolled in the study, including 36 (5 children) SPG4 (17 families), 5 SPG11 (4 families), 4 SPG5 (1 family), 4 CTX (4 families), 3 SPG7 (3 families) and 2 SPG3A (1 family) patients and 10 healthy control subjects. See **Table 1** for the clinical and demographical characterization of the study population.

Table 1: Demographics of the enrolled individuals

	Controls (N=10)	SPG4 Adult (N=31)	SPG4 Children (N=5)	SPG11 (N=5)	CTX (N=4)	SPG5 (N=4)	SPG7 (N=3)	SPG3A (N=2)
Female Sex	6 (60%)	17 (47%)	2 (40%)	4 (80%)	2 (50%)	2 (50%)	1 (33%)	2 (100%)
Age	46.5(12.3)	45 (18)	9 (2.9)	36.4 (5.7)	47.5 (10.5)	54 (6.5)	53.3 (25.6)	38.5 (17.7)
Educational level	9.4 (3.1)	7.16 (3.9)	3.8 (3.11)	10 (2.8)	8 (4.8)	4.5 (1)	16.3 (1.6)	9 (4.2)
Age at Onset	-	34.7 (16.8)	1.75 (1.30)	17.4 (2.8)	25.7 (20.2)	34 (4.9)	21.7 (12.5)	11.5 (0.7)
Disease Duration	-	16.4 (11.3)	8.2 (2.77)	20.4 (4.2)	22 (16.9)	21.2(5.4)	32.3(17.5)	27 (18.4)
SPRS	-	18.7 (9.8)	11.4 (5.9)	37.2 (6.1)	27 (16.1)	33.2 (11.2)	22.66 (10.6)	8.5 (3.5)
Disease Stage	-	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)
	-	1 – 1 (3%)	1 – 2 (40%)	1 – 0 (0%)	1 – 1 (25%)	1 – 0 (0%)	1 – 0 (0%)	1 – 1 (50%)
	-	2 – 5 (16%)	2 – 3 (60%)	2 – 0 (0%)	2 – 1 (25%)	2 – 0 (0%)	2 – 0 (0%)	2 – 0 (0%)
	-	3 – 8 (26%)	3 – 0 (0%)	3 – 0 (0%)	3 – 0 (0%)	3 – 1 (25%)	3 – 1 (33%)	3 – 1 (50%)
	-	4 – 15(49%)	4 – 0 (0%)	4 – 1 (20%)	4 – 1 (25%)	4 – 3 (75%)	4 – 2 (66%)	4 – 0 (0%)
		5 – 2 (6%)	5 - 0 (0%)	5 - 4 (80%)	5 - 1 (25%)	5 - 0 (0%)	5 - 0 (0%)	5 - 0 (0%)
Cross-sectional Disease Progression	-	1.13	1.39	1.82	1.22	1.56	0.48	0.31
BDI	-	8.6 (5.9)	NA	NA	9 (1)	4.75 (3.6)	6.3 (5.5)	7 (1.4)

Data are shown as means in years (standard deviation), except for sex and disease stage that are shown as frequencies. CTX, cerebrotendinous xanthomatosis; SPRS, Spastic Paraplegia Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; NA, not available - patients unable to perform this test.

Patients' performance in relation to cognitive test scores

Table 2 details the cognitive performance of HSP patients and controls. Most SPG4 patients presented cognitive changes not compatible with dementia, performing poorly in memory, attention and executive function. SPG5 patients scored lower in executive functions and memory, and SPG7 patients performed poorly on memory tasks, also presenting cognitive changes not compatible with dementia. All evaluated cognitive functions were altered in patients with CTX (2/4 with dementia) and SPG11 (all with dementia) patients. The 2 patients with SPG3A performed within normal limits on cognitive tests. Of note, SPG11 patients were unable to respond to BDI because of cognitive impairment.

Table 2: Group performances in cognitive tests

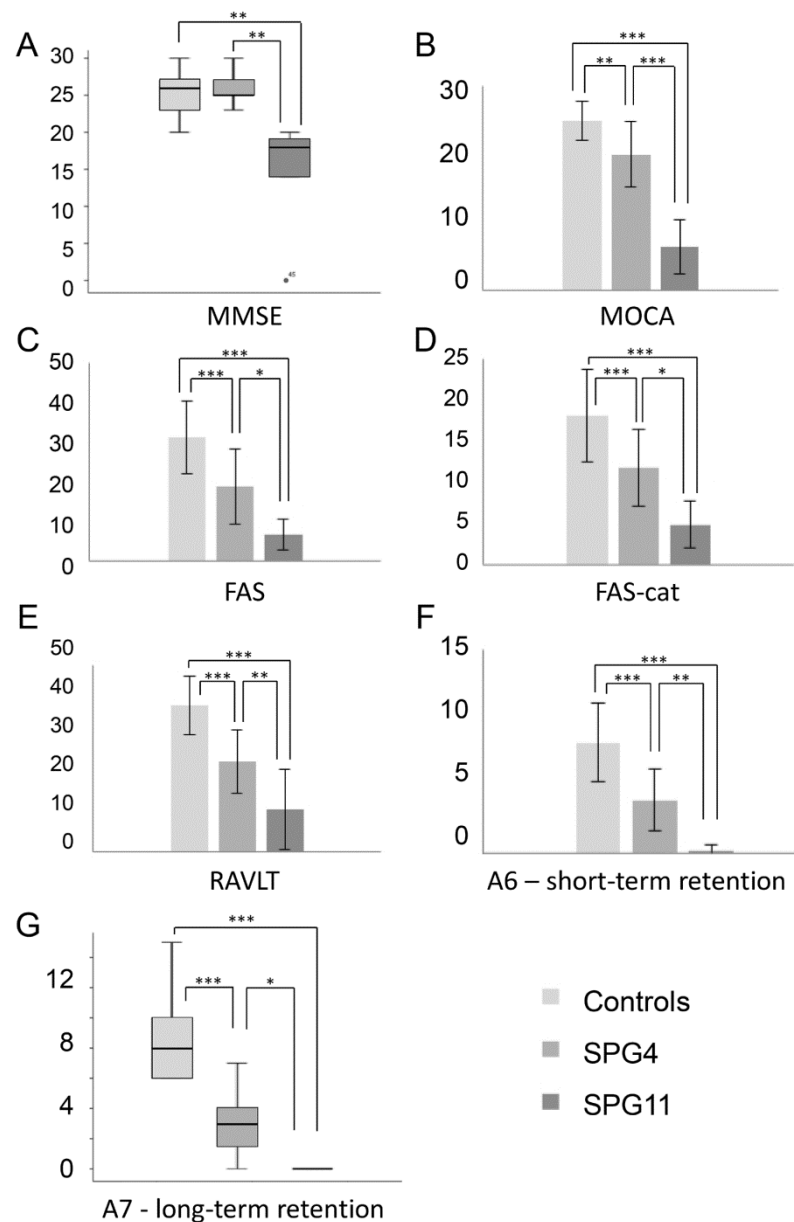
	Controls (N=10)	SPG4 (N=31 ^a)	SPG5 (N = 4)	SPG7 (N = 3)	SPG11 (N = 5)	CTX (N = 4)	SPG3 (N =2)
MMSE	25 (25-27.25) 40%	26 (23-27) 64%	24 (22.5-27) 50%	28 (27.5-28.5) 66%	18 (14-19) 100%	20 (17.5-25) 75%	29.5 (29-30) 0%
MOCA	24.9 (±2.84) 40%	19.1 (±4.81) 87%	20.75 (±4.42) 100%	22.33 (±0.57) 100%	6.4 (±3.91) 100%	18.5 (±3.05) 75%	27 (±1.41) 0%
FAS	31.3 (±9.15) 0%	18.67 (±9.47) 45%	20 (±9.76) 50%	21 (±5.56) 66%	6.6 (±3.97) 100%	23 (±8.96) 25%	31 (±8.48) 0%
FAS-cat	18.1 (±5.64) 0%	11.77 (±4.71) 41%	13.5 (±2.38) 0%	14 (±2) 33%	4.8 (±2.86) 100%	11.5 (±3.31) 25%	21 (±0) 0%
RAVLT	39.3 (±7.9) 60%	24.22 (±8.49) 83%	30.75 (±5.43) 75%	25.66 (±2.51) 66%	11.4 (±10.89) 100%	23 (±8.08) 100%	40.5 (±0) 0%
A6	8.2 (±2.86) 40%	3.93 (±2.26) 83%	6.5 (±4.12) 75%	4 (±1.73) 100%	0.2 (±0.44) 100%	2.75 (±2.98) 75%	9 (±1.41) 0%
A7	8 (6-10.25) 40%	3 (1.5-4) 96%	2.5 (2-7.5) 75%	4 (3-4) 66%	0 (0) 100%	2.5 (1-4.5) 75%	9 (0) 0%

Data are shown as means (standard deviation), except for MMSE and A7 that are shown in median (interquartile range), and percentages of altered performances according to the normal standards for the given test. CTX, cerebrotendinous xanthomatosis; FAS, verbal fluency with phonological restriction; FAS-cat, verbal categorical fluency (animals); MMSE, Mini Mental State Examination; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; RVALT, A6 and A7, Rey's Verbal Auditory Learning Test.^a only adult patients with SPG4 were considered.

Comparative analysis amongst SPG4, SPG11 and control subjects

The comparative analysis amongst SPG4, SPG11 (the most frequent forms in our study) and control groups showed significant differences on cognitive performance in all tests ($P < 0.001$ for all comparisons, **Figure 1**).

Figure 1: Comparison amongst control, SPG4 and SPG11 performances in cognitive tests



Bars represent mean values and standard deviation. Box-plots represent median values and interquartile ranges. *P < 0.05, ** P < 0.01 e *** P < 0.001. FAS, verbal fluency with phonological restriction; FAS-cat, verbal categorical fluency (animals); MMSE, Mini Mental State Examination; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; RVALT, A6 and A7, Rey's Verbal Auditory Learning Test.

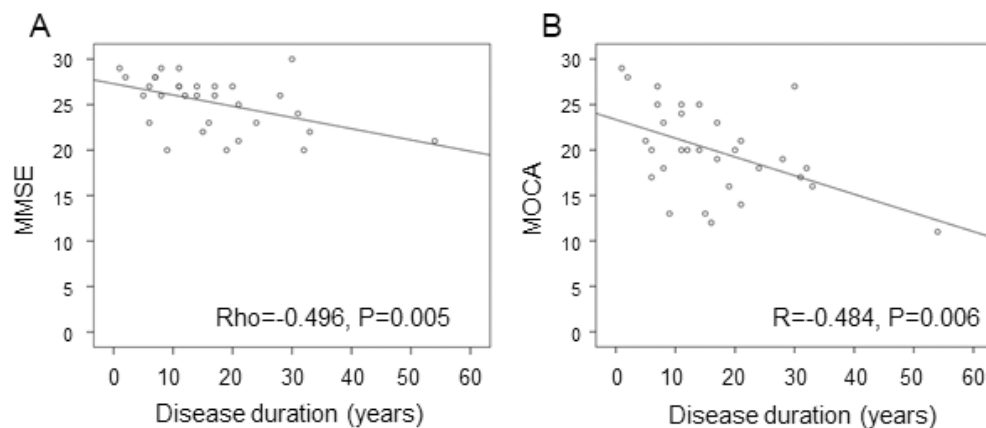
In the *post-hoc* analyses, while the performance of SPG4 patients was similar to controls in the MMSE (P = 1.00), their scores were lower than those of the control subjects in all other cognitive tests: MOCA (-4.93, 95% CI, -8.81 to -1.05, P = 0.01), FAS (-12.62, 95% CI, -20.60 to -4.64, P = 0.001), FAScat (-6.32, 95% CI, -10.56 to -2.10, P = 0.002), RAVLT (-15.05, 95% CI, -22.70 to -7.45, P < 0.001), A6 (-4.26, 95% CI, -6.30, -2.23; P < 0.001) and A7 (P < 0.001). SPG11 patients performed worse than controls in all cognitive tests: MMSE (P = 0.004), MOCA (-18.5, 95% CI, -24.35 to -12.65, P < 0.001), FAS (-24.7, 95% CI, -36.72 to -12.68, P < 0.001), FAScat (-13.3, 95% CI, -19.67 to -6.93, P < 0.001), RAVLT (-27.9; 95% CI, -39.38 to -16.42, P < 0.001),

A6 (-8.0, 95% CI, -11.06 to -4.94, $P < 0.001$) and A7 ($P < 0.001$). And finally, SPG11 patients performed poorly than SPG4 patients in all cognitive tests: MMSE ($P = 0.002$), MOCA (-13.56, 95% CI, -18.71 to -8.42, $P < 0.001$), FAS (-12.1; 95% CI, -22.65 to -1.50, $P = 0.022$), FAScat (-6.9, 95% CI, -12.5 to -1.37, $P = 0.012$), RAVLT (-12.8, 95% CI, -22.93 to -2.73, $P = 0.01$), A6 (-3.7, 95% CI, -6.43 to -1.04, $P = 0.005$), and A7 ($P = 0.046$).

Which factors correlated to cognitive decline in SPG4 patients?

Although no statistically significant difference was found between SPG4 patients and control subjects in MMSE, both disease duration (Beta = -0.351, 95% CI, -0.170 to -0.014, $R^2 = 0.116$, $P = 0.022$, **Figure 2A**) and education years (Beta = 0.492, 95% CI, 0.152 to 0.614, $R^2 = 0.227$, $P = 0.002$) were independently correlated with MMSE in the linear regression model. For each additional year of disease duration, there was a decrease of 0.092 points in MMSE, and for each additional education year there was an increase of 0.383 points in the MMSE results. Education and disease duration were also the only variables independently correlated in the linear regression model with MOCA. For each additional year of disease duration there was a decrease of 0.162 points in MOCA (Beta = -0.382; 95% CI, -0.294 to -0.030, $R^2 = 0.137$, $P = 0.018$, **Figure 2B**), and for each additional education year there was an increase of 0.525 points in MOCA (Beta = 0.416, 95% CI, 0.134 to 0.916, $R^2 = 0.163$, $P = 0.01$). Age was the only variable correlated with FAS ($R = -0.520$, $P = 0.003$) and RAVLT ($R = -0.428$, $P = 0.016$), and neither significant correlations were found between the independent variables and performances in the FAScat, nor A6 and A7. BDI scores did not correlate with cognitive tests performance ($P > 0.2$ for all comparisons), making it very unlikely that depressive symptoms were influencing the results of the cognitive evaluation.

Figure 2: Correlation of MMSE and MOCA with disease duration in SPG4



Simple correlation of MMSE and MOC with disease duration in SPG4. MMSE, Mini Mental State Examination; MOCA, Montreal Cognitive Assessment.

Cognitive performance in children

The WISC-III results showed low average IQ scores in 60% (3/5) of the children with SPG4 and average IQ in the others. There were no children in the other HSP subtypes. Mean cubes subtest (executive subscale) performance was 9.2 (4.16) and mean vocabulary test (verbal subscale) was 7.2 (2.51), which are low average values.

Discussion

Over the last years, non-motor symptoms of movement disorders have received greater attention, albeit in a more timid manner for hereditary spastic paraplegias¹⁹. Classically the pure forms of HSP have been described as solely motor syndromes in which only pyramidal signs are found. However, these descriptions are generally based on the neurologist's impression, without a more formal assessment of non-motor symptoms, such as subtle cognitive changes². In this study, we found impairments in memory, attention, executive functions and verbal fluency in SPG4 patients, the most prevalent HSP subtype worldwide and the prototype of pure forms of the disease, and we confirmed the more severe cognitive dysfunction of complicated forms of HSP.

We found cognitive changes not compatible with dementia in most evaluated SPG4 patients, with abnormal cognitive performances ranging from 41-96%, depending on the utilized test and domain, with memory (immediate and recent) being the most frequently altered cognitive function. Our results are partially in agreement with descriptions of subtle cognitive deficits in these patients in a few case series^{2,7,8,21,22}. The inverse correlation between MMSE and MOCA with disease duration and the normal, albeit low average, performance in children on intelligence tests might suggest that cognitive dysfunction in SPG4 is progressive and worsens with disease progression.

Neuroimaging findings from previous studies^{23,24} are in agreement with the cognitive changes we have found, suggesting a more widespread central nervous system involvement in SPG4. Extensive fractional anisotropy reduction in non-motor regions (posterior cingulate gyri and splenium of the corpus callosum) were found in SPG4 patients on magnetic resonance (MRI) diffusion tensor imaging²³, as well as decreased brain activity in the left insular cortex in functional MRI²⁴, which regulates a wide range of cognitive and emotional functions²⁵.

Despite the cognitive impairment of SPG4 patients in the overall evaluation, no differences to controls were found with MMSE screening test. On the other hand, most SPG4 patients (87%) scored below normal thresholds for MOCA. The discrepancy of MMSE and MOCA was also verified among patients with SPG5 and SPG7 and was suggested by a previous study, even though this particular tool was not used by that authors²¹. Therefore, MOCA is likely to be a more sensitive screening tool for cognitive changes in HSP, especially for pure forms.

As expected, cognitive deficits were more frequent in complicated HSP, with clear differences between SPG11 patients and healthy and even SPG4 individual in all performed tests. Most SPG11 and CTX patients presented major cognitive deficits and scores well below what would be expected for all cognitive functions tested (not only memory). These results corroborate previous findings of severe intellectual disability in this population confirming the higher prevalence and severity of cognitive dysfunction when compared to pure HSP forms^{26,27}.

Due to the exploratory nature of the study we neither performed sample size calculation nor definition of the study power and main outcome. Nevertheless, statistically significant differences between SPG4 and controls were found in all tests, except MMSE. There was no trend for lower MMSE scores in SPG4 ($P = 1.00$) when compared to controls and therefore there is a low chance of Type 2 error. Finally, we should mention that we were unable to compare the cognitive performances of children and adults due to the different nature of cognitive tests according to age.

Conclusion

Cognitive abnormalities are frequent in HSP, with dementia being commonly observed in complicated forms and cognitive changes not compatible with dementia in pure forms of the disease. SPG4, the most frequent and the prototype of pure HSP, present multiple cognitive abnormalities that might impact patients' lives and result in difficulties at school, on their careers and, consequently, might decrease patients' and families' socioeconomic status. Longitudinal studies are needed to assess the rate of progression of cognitive changes and to verify whether motor and cognitive functions have similar or different patterns of progression and thus different pathophysiological processes.

Acknowledgements

The authors thank all the families who agreed to participate in our study. We also thank to Prof. Dr. Leonardo Tartaruga, and to Valéria Feijó Martins and Ana Paula Janner Zanardi for their support in allocating patients during the assessment phase, to Prof. Dr. Ludger Schöls and Prof. Dr. Ingemar Björkhem for previous collaboration studies regarding SPG5 and 27-hydroxycholesterol analysis, and to Prof. Dr. Andrea DeBarber for previous collaboration studies regarding CTX and plasma cholestanol analysis.

Author Contributions Statement

Conception and design of the research: LAJS, MRO, JAMS

Recruitment of patients and data collection: LAJS, AA, GDM, DB,MPB, MS, CDVGS, MCFJ, JAMS

Tabulation, statistical analysis, creation of tables and figures: LAJS, JAMS

Writing the text: LAJS, MRO, JAMS

Review of text and addition of significant parts: LAJS, GDM, AA, DB, MPB, CDVVGS, MS, MCFJ, MRO, JAMS

Conflict of Interest Statement

All authors report no conflict of interest related to the study.

References

1. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol* (2007) 20:6. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f190ba.
2. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, Klimpe S, Gallenmüller C, Kurzwelly D, Henkel D, Rimmel F, Stolze H, Kohl Z, Kassubek J, Klockgether T, Vielhaber S, Kamm C, Klopstock T, Bauer P, Züchner S, Liepelt-Scarfone I, Schöls L. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* (2016) 79:4. doi: 10.1002/ana.24611.
3. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* (1983) 1:8334.
4. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* (2014) 42:33 doi: 10.1159/000358801.
5. Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudeiro LAJ, Björkhem I, Schöls L, Jardim LB, Matte U, Saraiva-Pereira ML, Siebert M, Saute JAM0. Clinical and molecular characterization of

hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci* (2017) 15:383 doi 10.1016/j.jns.2017.10.010.

6. Guthrie G, Pfeffer G, Bailie M, Bradshaw K, Browning AC, Horvath R, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. The neurological and ophthalmological manifestations of SPG4-related hereditary spastic paraplegia. *J Neurol* (2013) 260:906 doi: 10.1007/s00415-012-6780-3.
7. Faber I, Martinez ARM, de Rezende TJR, Martins CR Jr, Martins MP, Lourenço CM, Marques W Jr, Montecchiani C, Orlacchio A, Pedroso JL, Barsottini OGP, Lopes-Cendes Í, França MC Jr. SPG11 mutations cause widespread white matter and basal ganglia abnormalities, but restricted cortical damage. *Neuroimage Clin.* (2018) 19:848-857. doi: 10.1016.
8. Tallaksen CM, Guichart-Gomez E, Verpillat P, Hahn-Barma V, Ruberg M, Fontaine B, Brice A, Dubois B, Durr A. Subtle cognitive impairment but no dementia in patients with spastin mutations. *Arch Neurol* (2003) 60:8 doi: 10.1001/archneur.60.8.1113.
9. Murphy S, Gorman G, Beetz C, et al. Dementia in SPG4 hereditary spastic paraplegia: clinical, genetic, and neuropathologic evidence. *Neurology.* 2009 Aug 4;73(5):378-84.
10. Brucki SM1, Nitri R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* (2003) 61:3B.
11. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry* (2013) 28:1 doi; 10.1002/gps.3787.
12. Tombaugh TN, Kosak J, Ress L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* (1999) 14:2.
13. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq. Neuro-Psiquiatr* (1997) 55:11.
14. Magalhães SS, Handam AC. The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychol. Neurosci* (2010) 3:1 doi: 10.3922/j.psns.2010.1.011.
15. Wechsler D. (2003). Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças – Terceira Edição (WISC-III). Casa do Psicólogo.
16. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, DC: : American Psychiatric Association.
17. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* (1961) 4:561.
18. Servelhere KR, Faber I, Coan AC, França M Junior. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). *ArqNeuropsiquiatr* (2016) 74:6 doi: 10.1590/0004-282X20160047.
19. Servelhere KR, Faber I, Saute JA, Moscovich M, D'Abreu A, Jardim LB, Teive HA, Lopes-Cendes I, Franca MC Jr. Non-motor symptoms in patients with hereditary spastic paraplegia caused by SPG4 mutations. *Eur J Neurol* (2016) 23:2 doi: 10.1111/ene.12839.
21. Chamard L, Ferreira S, Pijoff A, Silvestre M, Berger E, Magnin E. Cognitive Impairment Involving Social Cognition in SPG4 Hereditary Spastic Paraplegia. *Behav Neurol.* (2016) 2016:6423461 doi: 10.1155/2016/6423461.
22. Martinuzzi A, Montanaro D, Vavla M, Paparella G, Bonanni P, Musumeci O, Brighina E, Hlavata H, Rossi G, Aghakhanyan G, Martino N, Baratto A, D'Angelo MG, Peruch F, Fantin M,

Arnoldi A, Citterio A, Vantaggiato C, Rizzo V, Toscano A, Bresolin N, Bassi MT. Clinical and Paraclinical Indicators of Motor System Impairment in Hereditary Spastic Paraplegia: A Pilot Study. *PLoS One* (2016) 11: 4 doi 10.1371/journal.pone.0153283.

23. Rezende TJ, de Albuquerque M, Lamas GM, Martinez AR, Campos BM, Casseb RF, Silva CB, Branco LM, D'Abreu A, Lopes-Cendes I, Cendes F, França MC Jr. Multimodal MRI-based study in patients with SPG4 mutations. (2015) 6:10 doi: 10.1371/journal.pone.0117666.

24. Liao X, Huang M, Xing W, Wu X, Liao W, Wang X, Tang B, Shen L. Resting state fMRI studies in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci.* (2018) 15:384 doi: 10.1016/j.jns.2017.10.048.

25. Wylie, K. P. Tregellas, J. R. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* (2010) 123: 93 doi:10.1016/j.schres.2010.08.027

26. Stevanin G, Azzedine H, Denora P, Boukhris A, Tazir M, Lossos A, Rosa AL, Lerer I, Hamri A, Alegria P, Loureiro J, Tada M, Hannequin D, Anheim M, Goizet C, Gonzalez-Martinez V, Le Ber I, Forlani S, Iwabuchi K, Meiner V, Uyanik G, Erichsen AK, Feki I, Pasquier F, Belarbi S, Cruz VT, Depienne C, Truchetto J, Garrigues G, Tallaksen C, Tranchant C, Nishizawa M, Vale J, Coutinho P, Santorelli FM, Mhiri C, Brice A, Durr A; SPATAX consortium. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain.* (2008) 131:3 doi: 10.1093/brain/awm293.

27. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol.* 1999 Aug;56(8):943-9.

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

Are Cognitive Changes in Hereditary Spastic Paraplegia Restricted to Complicated Forms?

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) A two-center cross-sectional case-study was performed (p.36) (b) (p.36)
Introduction		
Background/rationale	2	Little is known about the cognitive profile of Hereditary Spastic Paraplegias (HSP), where most scientific attention has been given to motor features related to corticospinal tract degeneration. (p. 38)
Objectives	3	Characterize the cognitive profile in HSP patients (p. 38)
Methods		
Study design	4	Exploratory, cross-sectional, case-control study (p.39)
Setting	5	We included patients followed at the Neurogenetics outpatient clinics of two teaching hospitals in the Brazilian cities, from December 2016 to August 2018 (p.39)
Participants	6	(a) <i>Case-control study</i> (p. 39)
Variables	7	(p.40/41)
Data sources/ measurement	8	All patients underwent cognitive assessment through screening tests (Mini Mental State Examination - MEEM and Montreal Cognitive Assessment - MOCA) and tests to assess specific cognitive functions (Verbal fluency with phonological restriction - FAS; Verbal categorical fluency - FAS-cat and Rey's Verbal Auditory Learning Test -RAVLT). (p.40/41)
Bias	9	(p.40/41)
Study size	10	Since it is a rare disease, there was no sample size.
Quantitative variables	11	(p.41/42)
Statistical methods	12	Descriptive analysis of cognitive assessment scores was carried out based on the tests cut-offs for normal performance according to age and education level in the Brazilian population. SPG4, SPG11 (the most frequent forms in our study) and controls individuals' scores were compared by one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Tukey post hoc test or Kruskal-Wallis followed by the Dunn-Bonferroni post-hoc test. The 95% confidence interval (CI) for differences in means between groups was also provided. Correlations of cognitive performance scores with independent variables (age, education level, age at onset, SPRS, disease stage, disease duration, cross-sectional disease progression) were performed with the Pearson or Spearman correlation tests. (p.41)

Results

Participant	13*	A total of 54 patients with HSP were enrolled in the study, including 36 (5 children) SPG4 (17 families), 5 SPG11 (4 families), 4 SPG5 (1 family), 4 CTX (4 families), 3 SPG7 (3 families) and 2 SPG3A (1 family) patients and 10 healthy control subjects (p.41).
Descriptive data	14*	Characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders: Table 1 (p.42) <i>Case-control study</i> — A total of 54 patients with HSP were enrolled in the study and 10 healthy control subjects.
Main results	15	Patients with SPG4 presented significant difference in the MOCA, FAS, FAS-cat and RAVLT test, most of those had mild cognitive impairment (MCI) performing poorly in memory, attention and executive function. All evaluated cognitive functions were altered in CTX (2/4 with dementia) and SPG11 (all with dementia) patients. (p.42/43)
Other analyses	16	-

Discussion

Key results	17	Cognitive abnormalities are frequent in HSP, being more severe in complicated forms. However, the mild cognitive impairments of pure HSPs might impact patients' lives, decreasing families' socioeconomic status and contributing to the overall disease burden. (p.45/46)
Limitations	18	(p.45/46)
Interpretation	19	(p.45/46)
Generalisability	20	(p.45/46)

Other information

Funding	21	Sponsors and financial support (p.37)
---------	----	---------------------------------------

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

Artigo 2: submetido para a revista Arquivos de Neuropsiquiatria

Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Hereditary Spastic Paraplegias

Laís Alves Jacinto-Scudeiro¹, Gustavo Dariva Machado⁵, Annelise Ayres¹⁰, Daniela Burguêz⁵, Marcia Polese-Bonato², Carelis Del Valle Gonzalez Salazar⁹, Marina Siebert^{3,7}, Marcondes Cavalcante França Junior⁸, Maira Rozenfeld Olchik^{11*}, Jonas Alex Morales Saute^{1,4,5,6}

Postgraduate programs in ¹Medicine: Medical Sciences, ²Biochemistry and ³Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil; ⁴Neurology and ⁵Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil; ⁶Department of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil; ⁷Unit of Laboratorial Research/Experimental Research Center, HCPA, Porto Alegre, Brazil; ⁸Department of Neurology, Faculdade de Ciências Médicas and ⁹Postgraduate program in Medical Physiopathology, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil; ¹⁰ Graduate Program in Health Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brazil; ¹¹Department of Surgery and Orthopedics, Faculdade de Odontologia, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Maira Rozenfeld Olchik

¹¹Department of Orthopaedic Surgery, Faculdade de Odontologia, UFRGS

Rua Ramiro Barcelos 2492,

Zip Code 90.035-004, Porto Alegre, Brazil

Phone number: +55 051 33085025

E-mail: maira.olchik@ufrgs.br

Word counts

Main text: 1501

Abstract: 250

Running title: Dysphagia in Hereditary Spastic Paraplegias

Key Words: Hereditary Spastic Paraplegia; HSP; SPG; swallowing; dysphagia.

Abstract:

Background: Hereditary spastic paraplegias (HSP) is a group of genetic diseases characterized by lower limb spasticity with or without additional neurological features. Swallowing dysfunction is poorly studied in HSP and its presence can lead to significant respiratory and nutritional complications.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the frequency and clinical characterization of dysphagia in different types of HSP.

Methods: A two-center cross-sectional prevalence study was performed. Genetically confirmed HSP patients were evaluated by the Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet (NDPCS) and the Functional Oral Intake Scale. In addition, self-perception of dysphagia was assessed by the Eat Assessment Tool (EAT-10) and the Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ).

Results: Thirty-six patients with spastic paraplegia type 4 (SPG4), five with SPG11, four with both SPG5 and cerebrotendinous xanthomatosis (CTX), three with SPG7, and two with SPG3A were evaluated. Mild to moderate oropharyngeal dysphagia was present in 3/5 (60%) of SPG11 and 2/4 (50%) of CTX patients. A single SPG4 (2%) and a single SPG7 (33%) patient had mild oropharyngeal dysphagia. All other evaluated patients presented normal or functional swallowing.

Conclusions: Clinically significant oropharyngeal dysphagia was only present in complicated forms of HSP. SPG11 and CTX presented highest risks for dysphagia, suggesting that surveillance of swallowing function should be part of the management of patients with these disorders.

Key Words: Hereditary Spastic Paraplegia; HSP; SPG; swallowing; cerebrotendinous xanthomatosis; dysphagia.

Introduction

Hereditary spastic paraplegias (HSP) is a heterogeneous group of genetic diseases (> 80 *loci* have been described) characterized by the hallmark of progressive lower limb spasticity^{1,2}. HSP are usually classified on clinical grounds into pure forms, in which only a pyramidal syndrome is found (changes in vibratory sensation and neurogenic bladder are also accepted); and complicated forms, in which the pyramidal syndrome is accompanied by dysfunction in other neurological systems or by systemic involvement³. Spastic paraplegia type 4 (SPG4) is the most frequent autosomal dominant, and SPG11 and SPG7 are the most frequent autosomal recessive subtypes worldwide^{4,5}.

One of the most worrisome symptom faced by patients with neurodegenerative diseases is oropharyngeal dysphagia. Dysphagia is a swallowing disorder that modifies the process of transporting food safely and efficiently from mouth to pharynx and esophagus. Dysphagia can lead to aspiration, malnutrition, dehydration and pneumonia, all of which have a significant impact on the quality of life of patients^{6,7}. A comprehensive description of swallowing clinical evaluation in the different forms of HSP is lacking in the literature, where only a few reports of dysphagia frequencies, especially in complicated HSP, were reported^{8,9}.

Thus, the objective of this study was to verify the prevalence of swallowing disorder and to characterize the main clinical signs of dysphagia in genetically confirmed HSP patients.

Methods

Design and subjects

This is a two-center, exploratory, cross-sectional, prevalence study conducted at two teaching hospitals in the Brazilian cities of Porto Alegre and Campinas. The study included consecutive patients followed at the Neurogenetics outpatient clinics of these hospitals, from December 2016 to August 2018, and who presented genetically confirmed diagnosis of HSP⁵. Other neurological

or systemic conditions that could manifest dysphagia were exclusion criteria. The project was approved by the institutions' ethics committees under review numbers 170012 and 62653816.7.0000.5404, which follows the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all individuals' prior participation.

Clinical Evaluation of Dysphagia

The clinical evaluation of dysphagia was performed using the Northwestern dysphagia patient check sheet (NDPCS)¹⁰ by a speech therapist (LAJS) trained in the protocol. NDPCS consists of a brief clinical and functional evaluation of swallowing composed of 28 items, divided into 3 steps: medical history and behavioral variables, gross motor function, and oral motor test. Liquid (100ml of water), solid (1 water cracker), and pasty (45g yogurt pot) food were utilized for functional evaluation of swallowing, which was then classified as normal, functional swallowing, mild oropharyngeal dysphagia, mild to moderate oropharyngeal dysphagia, moderate oropharyngeal dysphagia, moderate to severe oropharyngeal dysphagia and severe oropharyngeal dysphagia classified by Protocolo de avaliação fonoaudiológica de avaliação do risco para disfagia¹¹. In addition, the functionality of oral intake was verified through Functional Oral Intake Scale (FOIS)¹². FOIS ranges from zero to seven, with score zero meaning nothing by mouth and score seven meaning total oral diet with no restriction.

We also applied two self-assessment instruments: Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ), which is composed of 15 items about swallowing-related changes and where scores ≥ 11 indicates risk for dysphagia¹³; and Eat Assessment Tool (EAT-10), which evaluates the emotional impact and physical symptoms that swallowing problems can have on the individual's life. Its score ranges from 0 to 40, with scores greater than 3 indicating risk of oropharyngeal dysphagia¹⁴. We decided to use two different screening protocols for swallowing considering that these instruments

might have different sensitivity to identify the risk of dysphagia in HSP patients, similar to depicted in other neurological diseases¹⁵.

Neurological Evaluation

Neurological severity was assessed by the Brazilian Portuguese version of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS, range: 0–52, crescent in severity)¹⁶. We also estimated the cross-sectional disease progression as the cross-sectional quotient of disease severity and disease duration, as previously established². Disease duration and age of onset of the first motor symptom were reported by patients and their relatives.

Data Analysis

A descriptive analysis of the results obtained in NDPCS, FOIS and EAT-10 was carried out in order to characterize the most prevalent findings of dysphagia for each form of HSP.

Results

A total of 54 patients with HSP were enrolled in the study, including 36 SPG4 (17 families), 5 SPG11 (4 families), 4 SPG5 (1 family), 4 CTX (4 families), 3 SPG7 (3 families) and 2 SPG3A (1 family) patients. See **Table 1** for the clinical and demographical characterization of patients.

Table 1: Demographics of the enrolled individuals

	Adult (N=31)	SPG4 Children (N=5)	SPG11 (N=5)	CTX (N=4)	SPG5 (N=4)	SPG7 (N=3)	SPG3A (N=2)
Female Sex	17 (47%)	2 (40%)	4 (80%)	2 (50%)	2 (50%)	1 (33%)	2 (100%)
Age	45 (18)	9 (2.9)	36.4 (5.7)	47.5 (10.5)	54 (6.5)	53.3 (25.6)	38.5 (17.7)
Age at onset	34.7 (16.8)	1.75 (1.3)	17.4 (2.8)	25.7 (20.2)	34 (4.9)	21.7 (12.5)	11.5(0.7)
Disease Duration	16.4 (11.3)	8.2 (2.8)	20.4 (4.2)	22 (16.9)	21.2(5.4)	32.3(17.5)	27 (18.4)
SPRS	18.7 (9.8)	11.4 (5.9)	37.2 (6.1)	27 (16.1)	33.2 (11.2)	22.66 (10.6)	8.5 (3.5)
	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)	0 – 0 (0%)
	1 – 1 (3%)	1 – 2 (40%)	1 – 0 (0%)	1 – 1 (25%)	1 – 0 (0%)	1 – 0 (0%)	1 – 1 (50%)
Disease Stage	2 – 5 (16%)	2 – 3 (60%)	2 – 0 (0%)	2 – 1 (25%)	2 – 0 (0%)	2 – 0 (0%)	2 – 0 (0%)
	3 – 8 (26%)	3 – 0 (0%)	3 – 0 (0%)	3 – 0 (0%)	3 – 1 (25%)	3 – 1 (33%)	3 – 1 (50%)
	4 – 15 (49%)	4 – 0 (0%)	4 – 1 (20%)	4 – 1 (25%)	4 – 3 (75%)	4 – 1 (66%)	4 – 0 (0%)
	5 – 2 (6%)	5 - 0 (0%)	5 - 4 (80%)	5 - 1 (25%)	5 - 0 (0%)	5 - 0 (0%)	5 - 0 (0%)

Data are shown as means in years (standard deviation), except for sex and disease stage that is shown as frequencies. SPRS, Spastic Paraplegia Rating Scale.

Regarding the clinical evaluation of swallowing, 3/5 (60%) and 2/4 (50%) of SPG11 and CTX patients, respectively, presented mild to moderate oropharyngeal dysphagia, which was the most serious clinical finding of this study. The prevalence of dysphagia in the other groups was much lower, with the majority of patients being diagnosed with normal or functional swallowing. Dysphagia prevalence and description of clinical signs for each HSP forms are described in **Table 2**.

Table 2: Swallowing performance of hereditary spastic paraplegia patients

	SPG4 (n=36)	SPG5 (n = 4)	SPG7 (n = 3)	SPG11 (n = 5)	CTX (n = 4)	SPG3 (n =2)
NDPCS	0.66 (1.6)	0.5 (0.57)	1.5 (2.1)	12.4 (6.45)	5.5 (5.8)	1.5 (2.1)
Degree of dysphagia	1/34 (2%) Mild Oropharyngea 1 Dysphagia	0% Oropharyngea 1 Dysphagia	1/3 (33%) Mild Oropharyngea 1 Dysphagia	3/5 (60%) Mild to Moderate Oropharyngeal Dysphagia	2/4 (50%) Mild to Moderate Oropharyngeal Dysphagia	0% Oropharyngeal Dysphagia
FOIS	2% FOIS 5 98% FOIS 7	100% FOIS 7	33% FOIS 5 66% FOIS 6	60% FOIS 5 40% FOIS 6	50% FOIS 5 25% FOIS 6 25% FOIS 7	100% FOIS 7
EAT-10	0.35 (1.17)	0.75 (1.5)	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)	0 (0)
SDQ	1.2 (2.63)	1.75 (2.87)	2.33 (0.57)	4.4 (7.76)	2.75 (2.98)	0 (0)
Most prevalent signs	Multiple swallowing, reduced laryngeal elevation, cough	-	Multiple swallowing and increased oral transit time	Orofacial anatomy, GAG reflex, increased oral transit time, food residue in the oral cavity, multiple swallowing, delay in pharyngeal reflex, cough, choke.	Orofacial anatomy, GAG reflex, Multiple swallowing and cough.	-

Data are shown as frequencies and means (standard deviation). NDPCS, Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet; FOIS, Functional Oral Intake Scale; EAT-10, Eating Assessment Tool; Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ).

We intended to correlate swallowing performance in SPG4 with independent variables (age, disease duration, severity, etc.). However, due to the presence of dysphagia in only a single patient, this analysis was not possible.

Discussion

The clinical evaluation of swallowing includes the collection of information regarding swallowing difficulties, structural and functional analysis of responsible structures, and observation of

patients during swallowing attempts¹⁷. To the best of our knowledge, no previous study has focused on dysphagia characterization in HSPs.

In the present sample, 60% and 50% of patients with SPG11 and CTX, respectively, presented mild to moderate oropharyngeal dysphagia, characterized by changes in the oral phase (increased oral transit time and food residue in the oral cavity for solid consistency) and pharyngeal phase (multiple swallowing for all consistencies and cough for liquids) of swallowing. Regarding feeding functionality, all patients had total oral diet with more than one consistency, but with the need for special preparation or compensation for most of them. Previous studies have described dysphagia prevalence from 5.7 to 54% in SPG11^{2,8,9}; however, there was neither the description of the evaluation protocol nor the specific results of these alterations. In our study, most SPG11 and CTX patients (6/9) presented alterations in the mobility and tonicity of phonoarticulatory organs, in addition to the reduction of the GAG reflex, which might increase the risk of laryngotracheal aspiration of saliva and food in these patients. It is important to note that, although we found significant changes in the clinical evaluation protocol, the alterations were not reported by patients. Only a single individual with SPG11 reached the cut-off point indicative of risk for dysphagia in EAT-10 and SDQ, however the validity of these tests in the context of dementia (5/5 patients with SPG11 and 2/4 with CTX met criteria for dementia in our study; data not shown) is limited and therefore we do not know if these patients do not have complaints related to swallowing or if they just cannot reliably answer the test.

Regarding the other evaluated HSP subtypes, we found only a single SPG4 (2%) and a single SPG7 patient (33%) with mild oropharyngeal dysphagia. All other patients had normal or functional swallowing with no signs of aspiration risk on FOIS. The low prevalence of dysphagia in the pure forms of HSP that we have found is even lower than the 5 to 5.7% prevalence reported for SPG4 patients in previous studies based on the physician's description^{2,8}. It should be emphasized that the single patient we have reported with SPG4 and mild dysphagia was a 54 year-

old woman with 33 years of illness and currently wheelchair bound. This information regarding the absence of clinically perceptible changes in swallowing even in advanced stages of pure forms of HSP is also important for the differential diagnosis with degenerative conditions that predominantly affect the corticospinal tract such as primary lateral sclerosis, in which dysphagia is frequent and may be an early symptom¹⁸.

A limitation of our study was the lack of an objective evaluation of swallowing, which prevented us from evaluating the presence of silent or subclinical aspirations. However, the dysphagia scales used in this study are well-validated and widely used instruments that are easy to perform with low related costs^{10,11,12,13,14}, being adequate outcomes to answer the study question on the clinical characterization of oropharyngeal dysphagia in patients with HSP.

Conclusion

Patients with predominantly pure forms of HSP (SPG4, SPG5 e SPG3A) have a small risk of oropharyngeal dysphagia, unlike patients with severe complicated forms such as SPG11 and CTX where this possibility is elevated, resulting in a higher risk of laryngotracheal penetration / aspiration. In this sense, the evaluation of swallowing should be performed periodically in patients with complicated forms of PEH, being part of the multiprofessional care necessary for the adequate treatment of these patients.

Acknowledgements

The authors thank all the families who agreed to participate in our study. We also thank to Prof. Dr. Leonardo Tartaruga, and to Valéria Feijó Martins and Ana Paula Janner Zanardi for their support in allocating patients during the assessment phase, to Prof. Dr. Ludger Schöls and Prof. Dr. Ingemar Björkhem for previous collaboration studies regarding SPG5 and 27-

hydroxycholesterol analysis, and to Prof. Dr. Andrea DeBarber for previous collaboration studies regarding CTX and plasma cholestanol analysis.

Author Roles:

1. Research project: A. Conception, B. Organization, C. Execution;
2. Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique;
3. Manuscript Preparation: A. Writing of the first draft, B. Review and Critique;

Sponsors and financial support: This study was funded by MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 (460941/2014-3) and FIPE-HCPA (GPPG-HCPA 17-0012). MPB and LAJS are supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). DB is supported by CNPq and GDM is supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS). Public Brazilian agencies were neither involved in the study design and protocol, collection, analysis, and interpretation of data, in the writing of the report, nor in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of Interest Statement: All authors report no conflict of interest related to the study.

Compliance with Journal Ethical Publication Guidelines Statement: the study was approved by the Comitê de Ética em Pesquisa of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All study participants were instructed about the study and subsequently signed the declaration of consent. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this work is consistent with those guidelines.

References

1. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007;20: 674–80.
2. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*.2016;79:6 46-58.
3. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;1:1151-5.
4. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42:174-83.
5. Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudeiro LAJ, Björkhem I, Schöls L, et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci*. 2017;15: 8-25.
6. Logemann, J.A., Veis, S. and Colangelo, L. A Screening Procedure for Oropharyngeal Dysphagia. *Dysphagia* 1999;14:44-51.
7. Logemann, J.A. Critical Factors in the Oral Control Needed for Chewing and Swallowing. *Journal of Texture Studies*.2014;45:173-179.
8. Coutinho P , Barros J , Zemmouri R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis oh 106 patients in 46 families. *Arch Neurol*. 1999;56:943-9.
9. De Bot S.T., Burggraaff R.C., Herkert J.C. Rapidly deteriorating course in Dutch hereditary spastic paraplegia type 11 patients. *Eur. J. Hum. Genet*. 2013;21:1312–1315
10. Magalhães Junir, HV; Pernambuco, LA; Souza, LBR; Ferreira, MAF; Lima, KC. Translation and cross-cultural adaptation of the Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet to Brazilian Portuguese. *CoDAS* 2013;25: 369-74.

11. Padovani AR, Moraes DP, Mangilli LD, Andrade CRF. Protocolo de Avaliação do Risco para a Disfagia (PARD). In: Andrade CRF, Limongi SCO (Org). Disfagia: prática baseada em evidências. São Paulo: Sarvier; 2012. pp 62-73.
12. Crary MA, Groher ME. Initial Psychometric Assessment of a Functional Oral Intake Scale for dysphagia in stroke patients. Arch Phys Med Rehabil. 2005; 86:1516-20.
13. Ayres A, Ghisi M, Rieder CRM, Manor Y, Olchik MR Rev. Translation and Cultural Adaptation of Swallowing Disturbance questionnaire for Brazilian Ppopulation. CEFAC. 2016; 18: 828-834.
14. Gonçalves, MIR; Remaili, CB; Bhelau, M. Cross-cultural adaptation of the Brazilian version of the Eating Assessment Tool – EAT-10.CoDAS 2013;2:601-4
15. Manor Y1, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007; 22:1917-21.
16. Servelhere KR, Faber I, Coan AC, França M Junior. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). Arq Neuropsiquiatr. 2016; 74 489-94.
17. Mathers-Schmidt BA, Kurlinski M. Dysphagia evaluation practices: inconsistencies in clinical assessment and instrumental examination decision-making. Dysphagia. 2003;18:114-25.
18. Ramanathan RS, Rana S. Demographics and clinical characteristics of primarylateral sclerosis: case series and a review of literature. Neurodegener Dis Manag. 2018; 8:17-23.

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Hereditary Spastic Paraplegia

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) A two-center cross-sectional case-study was performed (p.53) (b) (p.53)
Introduction		
Background/rationale	2	Swallowing dysfunction is poorly studied in HSP and its presence can lead to significant respiratory and nutritional complications. (p. 53)
Objectives	3	Characterize the swallowing in HSP patients (p. 54)
Methods		
Study design	4	Exploratory, cross-sectional, case-control study (p.55)
Setting	5	We included patients followed at the Neurogenetics outpatient clinics of two teaching hospitals in the Brazilian cities, from December 2016 to August 2018 (p.55)
Participants	6	(a) <i>Case-control study</i> (p. 55)
Variables	7	(p.55/56)
Data sources/ measurement	8*	Swallowing assessment were performed by a single evaluator through standardized tests (NDPCS; EAT-10; SDQ; FOIS) (p.55)
Bias	9	(p.55)
Study size	10	Since it is a rare disease, there was no sample size.
Quantitative variables	11	Descriptive analysis of the results obtained in NDPCS, FOIS and EAT-10 (p.56)
Statistical methods	12	A descriptive analysis of the results obtained in NDPCS, FOIS and EAT-10 was carried out in order to characterize the most prevalent findings of dysphagia for each form of HSP (p.56)

Continued on next page

Results

Participants	13*	A total of 54 patients with HSP were enrolled in the study, including 36 (5 children) SPG4 (17 families), 5 SPG11 (4 families), 4 SPG5 (1 family), 4 CTX (4 families), 3 SPG7 (3 families) and 2 SPG3A (1 family) patients and 10 healthy control subjects (p.56).
Descriptive data	14*	Characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders: Table 1 (p.56) <i>Case-control study</i> — A total of 54 patients with HSP were enrolled in the study and 10 healthy control subjects.
Main results	15	Mild to moderate oropharyngeal dysphagia was present in 3/5 (60%) of SPG11 and 2/4 (50%) of CTX patients. A single SPG4 (2%) and a single SPG7 (33%) patient had mild oropharyngeal dysphagia (p.58).
Other analyses	16	-

Discussion

Key results	17	Clinically significant oropharyngeal dysphagia was only present in complicated forms of HSP. SPG11 and CTX presented highest risks for dysphagia, suggesting that surveillance of swallowing function should be part of the management of patients with these disorders. (p.59)
Limitations	18	(p. 59)
Interpretation	19	(p.59/60)
Generalisability	20	(p. 59/60)

Other information

Funding	21	Sponsors and financial support (p.52)
---------	----	---------------------------------------

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação possuiu como objetivo principal realizar a caracterização do perfil cognitivo e deglutição nas formas mais frequentes de PEH. Consideramos que este objetivo tenha sido atingido, uma vez que a definição dos achados clínicos mais prevalentes do perfil cognitivo e de deglutição foi levantando. Pôde-se concluir que pacientes com PEH apresentam alterações cognitivas e disfagia com prevalência e caracterização diferente para cada genótipo. O achado que mais nos surpreendeu neste estudo foi a elevada frequência de declínio cognitivo leve nas formas puras das PEH, em especial na SPG4, porém tais resultados estão parcialmente de acordo com a literatura prévia e escassa sobre o tema. Adicionalmente confirmamos que a disfagia é infrequente nas formas puras de PEH e descrevemos a presença de disfagia clinicamente significativa em pacientes com SPG11 e CTX, a qual não era percebida pelos pacientes. Tais achados nos levou a sugerir uma mudança no acompanhamento de pacientes com SPG11 e CTX com avaliações objetivas periódicas da deglutição independentemente da queixa do paciente.

Em relação aos objetivos secundários desta dissertação:

- Foi elaborado um artigo científico a ser submetido na revista *Frontiers in Neurology* (*Are Cognitive Changes in Hereditary Spastic Paraplegia Restricted to Complicated Forms?*), no qual relatamos alterações cognitivas importantes nas formas complicadas e puras de PEH, caracterizada por alterações nas funções cognitivas de atenção, cálculo, funções executivas e principalmente memória.

- Foi elaborado um segundo artigo a ser submetido na revista *Movement Disorders: Clinical Practice* (*Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Hereditary Spastic Paraplegia*) mostrando que apenas formas complicadas de PEH apresentaram disfagia orofaríngea clinicamente significativa, sendo este risco maior para pacientes com SPG11 e CTX.

- Por fim, respondendo o nosso último objetivo específico, este estudo mostrou que a duração da doença influencia no desempenho dos pacientes com SPG4 nos dois testes de rastreio mais utilizados mundialmente (MEEM e MOCA), mostrando que a cada ano a mais de doença há um decremento de 0.092 e 0.162 em cada teste, respectivamente.

10. PERSPECTIVAS FUTURAS

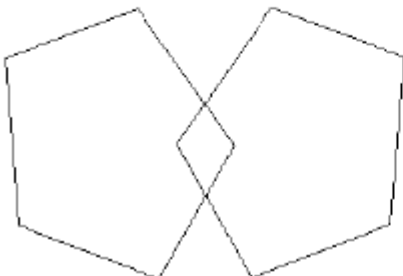
Tem-se como perspectivas futuras realizar o acompanhamento longitudinal dos pacientes aqui estudados a fim de avaliar a progressão das alterações cognitivas, e da disfagia. Além disso, pretende-se avaliar a fonoarticulação e a qualidade de vida de pacientes com PEH e sua correlação com os sintomas já descritos, a fim de contribuir cada vez mais no entendimento e caracterização clínica das PEH, gerando informações relevantes que podem auxiliar em melhora no cuidado e na qualidade de vida destes indivíduos. Dentro da mesma perspectiva, pretende-se também estudar os achados de neuroimagem (volumetria e tractografia) e correlacioná-los com as alterações de cognição, disartria e disfagia em estudos futuros.

Este trabalho inaugurou uma série de estudos clínicos a serem desenvolvidos na temática das paraparesias espásticas hereditárias entre os pacientes atendidos no ambulatório de Neurogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

12. ANEXOS E/OU APÊNDICES

ANEXO I

Mini-exame do Estado Mental (MMSE)

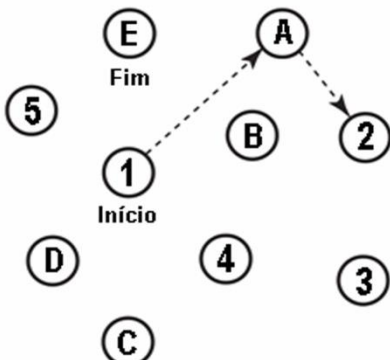
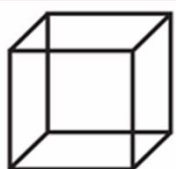

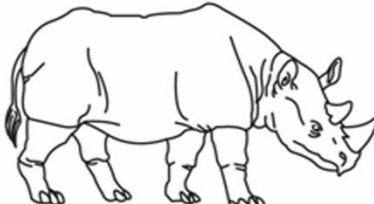
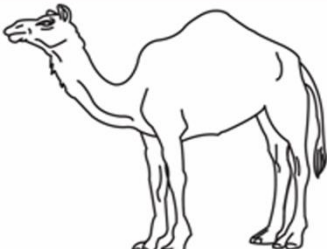
Questões	Pontos
1. Qual é: Ano? Estação (Metade do ano)? Data? Dia? Mês?	5
2. Onde estamos: Estado? País? Cidade? Bairro ou hospital? Andar?	5
3. Nomeie três objetos (carro, vaso, janela) levando 1 segundo para cada. Depois, peça ao paciente que os repita para você. Repita as respostas até o indivíduo aprender as 3 palavras (5 tentativas).	3
4. 7s seriados: Subtraia 7 de 100. Subtraia 7 desse número, etc. Interrompa após 5 respostas. Alternativa: Solete "MUNDO" de trás para frente.	5
5. Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos em 3.	3
6. Mostre uma caneta e um relógio. Peça ao paciente que os nomeie conforme você os mostra.	2
7. Peça ao paciente que repita "nem aqui, nem ali, nem lá".	1
8. Peça ao paciente que obedeça sua instrução: "Pegue o papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio com as duas mãos. Coloque o papel no chão".	3
9. Peça ao paciente para ler e obedecer o seguinte: "Feche os olhos".	1
10. Peça ao paciente que escreva uma frase de sua escolha.	1
11. Peça ao paciente que copie o seguinte desenho:	1
	
Escore total: (máximo de 30) _____	

ANEXO II

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos																		
 <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">[]</p>	 <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">[]</p>	<p style="text-align: center;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">Contorno Números Ponteiros</p>		<p style="text-align: right; margin-top: 10px;">_/5</p>																				
NOMEAÇÃO																								
 <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">[]</p>	 <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">[]</p>	 <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">[]</p>			<p style="text-align: right; margin-top: 10px;">_/3</p>																			
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 15%;">Rosto</td> <td style="width: 15%;">Veludo</td> <td style="width: 15%;">Igreja</td> <td style="width: 15%;">Margarida</td> <td style="width: 15%;">Vermelho</td> </tr> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa								Sem Pontuação	
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
1ª tentativa																								
2ª tentativa																								
ATENÇÃO	Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		_/2																				
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.																								
[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B																								
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto																								
_/3																								
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []		_/2																			
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)																								
_/1																								
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta []		trem - bicicleta []		relógio - régua []																			
_/2																								
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto []	Veludo []	Igreja []	Margarida []	Vermelho []																		
OPCIONAL	Pista de categoria																							
Pista de múltipla escolha																								
_/5																								
ORIENTAÇÃO	[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade				_/6																			
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _/30																		

ANEXO III

FAS

Instrução: Falar todos os animais que conhece em 1 minutos:
Categorico

Instrução:

Falar todas as palavras com F A S em 1 minuto (cada) não vale nome próprio e nem
conjugado verbo (anotar palavras). Verbos conjugados valem uma vez só.

F	A	S

ANEXO IV

Rey Auditory – Verbal Learning Test (RAVLT)

Instrução: Ler a lista A uma vez e pedir que repita todas as palavras que lembrar, não precisa ser na ordem. Quando não lembrar de novas falar novamente a lista A (fazer isso 5 vezes). Lista B. A pessoa deve repetir todas as palavras que lembra da primeira lista (sem pista, sem repetição da lista). Após o Rivermead voltar para a lista (sem pista) pedir para repetir as palavra que se lembra.

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7	
Tambor						Escrivaninha				Tambor
Cortina						Guarda				Cortina
Sino						Ave				Sino
Café						Sapato				Café
Escola						Fogão				Escola
Pai						Montanha				Pai
Lua						Óculos				Lua
Jardim						Toalha				Jardim
Chapéu						Nuvem				Chapéu
Fazendeiro						Navio				Fazendeiro
Nariz						Cordeiro				Nariz
Peru						Revólver				Peru
Cor						Lápis				Cor
Casa						Igreja				Casa
Rio						Peixe				Rio
# corretas										

ANEXO V

Northwestern Dysphagia Patient Check Sheet – NDPCS

NOME _____		DATA _____
SEXO _____	IDADE _____	DATA DE NASCIMENTO _____
ENDEREÇO _____		PROFISSÃO _____
		TELEFONE _____
- História Médica	Não sugestivo	Sugestivo
1. História de pneumonia recorrente		
2. Picos de temperatura frequentes		
3. Problema de pneumonia aspirativa		
4. Intubação de longa duração (1 s ou +) ou traqueostomia (6 m ou +)		
- Aspectos Comportamentais		
5. Estado de alerta		
6. Cooperação		
7. Atenção/habilidade de interação		
8. Consciência do problema de deglutição		
9. Consciência das secreções		
10. Habilidade de manusear secreções		
- Função Motora Ampla		
11. Controle postural		
12. Fatigabilidade		
- Teste Motor Oral		
13. Anatomia e fisiologia oral, faríngea e laringea		
14. Habilidade para seguir direções		
15. Disartria		
16. Tonicidade orofacial		
17. Apraxia oral		
18. Sensibilidade orofacial		
19. Contração faríngea no gag		
20. Deglutição de saliva		
21. Tosse e pigarro voluntários		
Observação durante as provas de deglutição: 5 mL de pastoso grosso; 3, 5 e 10 mL de água; meio biscoito wafer		
22. Apraxia da deglutição		
23. Resíduo oral		
24. Tosse e pigarro		
25. Atraso na deglutição faríngea		
26. Redução na elevação laringea		
27. Voz molhada		
28. Múltiplas deglutições por bolo alimentar		
Três variáveis resumidas das categorias acima		
Total de itens sugestivos das 28 variáveis nas 5 categorias: _____		
Total de itens sugestivos nos aspectos comportamentais e função motora ampla: _____		
Total de itens sugestivos nos resultados do teste motor oral e observações durante as provas de deglutição: _____		

ANEXO VI
ESCALA FUNCIONAL DE INGESTÃO POR VIA ORAL (FOIS)

Nível 1: Nada por via oral ()

Nível 2: Dependente de via alternativa e mínima via oral de algum alimento ou líquido ()

Nível 3: Dependente de via alternativa com consistente via oral de alimento ou líquido ()

Nível 4: Via oral total de uma única consistência ()

Nível 5: Via oral total com múltiplas consistências, porém com necessidade de preparo especial ou compensações ()

Nível 6: Via oral total com múltiplas consistências, porém sem necessidade de preparo especial ou compensações, porém com restrições alimentares ()

Nível 7: Via oral total sem restrições

ANEXO VII

EAT-10

	0 = não é um problema		4 = é um problema muito grande		
1. Meu problema para engolir me faz perder peso.	0	1	2	3	4
2. Meu problema para engolir não me deixa comer fora de casa.	0	1	2	3	4
3. Preciso fazer força para beber líquidos.	0	1	2	3	4
4. Preciso fazer força para engolir comida (sólidos).	0	1	2	3	4
5. Preciso fazer força para engolir remédios.	0	1	2	3	4
6. Dói para engolir.	0	1	2	3	4
7. Meu problema para engolir me tira o prazer de comer.	0	1	2	3	4
8. Fico com comida presa/entalada na garganta.	0	1	2	3	4
9. Eu tusso quando como.	0	1	2	3	4
10. Engolir me deixa estressado.	0	1	2	3	4
Total EAT-10					

ANEXO VIII

Questionário de detecção de disfagia em pacientes com Doença de Parkinson (SDQ-DP)				
0 = Nunca; 1 = Raramente (1 vez ao mês ou menos); 2 = Frequentemente (1 a 7 vezes na semana); 3 = Muito frequentemente (mais de 7 vezes na semana)				
Questões	0	1	2	3
1. Você tem alguma dificuldade em mastigar comidas sólidas como uma maçã, uma bolacha de água e sal ou uma bolacha recheada?				
2. Depois de engolir o alimento, algum resto de comida ainda fica na sua boca, bochecha, embaixo da língua ou no céu da boca?				
3. Quando você come ou bebe, o alimento ou o líquido saem pelo seu nariz?				
4. O alimento mastigado escapa para fora da sua boca?				
5. Você sente que tem muita saliva na sua boca? Você baba ou tem dificuldades em engolir sua saliva?				
6. Você tenta engolir várias vezes a comida mastigada antes que ela realmente desça pela garganta?				
7. Você tem dificuldades em engolir comida sólida? (Por exemplo, maçã e bolachas ficam presas na sua garganta?)				
8. Você tem dificuldades em engolir alimentos pastosos?				
9. Você sente como se a comida estivesse presa na sua garganta enquanto você come?				
10. Você tosse enquanto engole líquidos?				
11. Você tosse enquanto engole comida sólida?				
12. Você sente sua voz se modificar imediatamente depois de comer ou beber? Como se estivesse mais rouca ou fraca?				
13. Fora das refeições, você tem dificuldade de engolir a saliva? Você tosse ou se engasga com a sua saliva?				
14. Você apresenta dificuldade para respirar durante as refeições?				
	Sim	Não		
15. Você teve alguma infecção respiratória (pneumonia, bronquite) durante o último ano?				

ANEXO IX

APPENDIX

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE PARAPLEGIA ESPÁSTICA

(1) Distância que caminha sem pausa

De acordo com a história, dispositivos auxiliares são permitidos

- 0: Normal, ilimitada
- 1: Cansaço anormal devido à espasticidade após mais de 500m
- 2: Caminha menos de 500m
- 3: Caminha menos de 10m
- 4: Incapaz de andar

(2) Qualidade da marcha

É solicitado ao paciente andar o mais rápido possível uma distância de 10 metros, incluindo uma volta

- 0: Normal
- 1: Rigidez leve, correr ainda é possível
- 2: Marcha claramente espástica, interferindo no correr
- 3: Marcha espástica, com necessidade de dispositivos auxiliares
- 4: Incapaz de andar uma distância de 10 metros mesmo com apoio máximo

(3) Velocidade máxima da marcha

Tempo cronometrado para uma distância de 10 metros, incluindo uma volta.

- 0: Normal
- 1: Levemente reduzida (10m: $\geq 5s$)
- 2: Moderadamente reduzida (10m: $\geq 10s$)
- 3: Gravemente reduzida (10m: $\geq 20s$)
- 4: Incapaz de andar uma distância de 10m ou tempo $\geq 40s$

(4) Subir escadas

Subir 5 degraus-volta/giro-descer 5 degraus

- 0: Normal: não necessita apoio do corrimão
- 1: Incapacidade leve: necessita de apoio intermitente do corrimão
- 2: Incapacidade moderada: necessita de apoio contínuo do corrimão
- 3: Incapacidade grave: necessita de apoio/suporte de outra pessoa ou dispositivo adicional para realizar a tarefa
- 4: Incapaz de subir escadas

(5) Velocidade para subir escadas

Tempo cronometrado para subir 5 degraus - volta/ giro - descer 5 degraus

- 0: Normal
- 1: Levemente reduzida ($\geq 5s$ para realizar a tarefa)
- 2: Moderadamente reduzida ($\geq 10s$ para realizar a tarefa)
- 3: Gravemente reduzida ($\geq 20s$ para realizar a tarefa)
- 4: Incapaz de subir escadas

(6) Levantar-se da cadeira

O paciente tenta se levantar de uma cadeira de madeira ou metal e encosto reto, com os braços cruzados sobre o peito

- 0: Normal
- 1: Lento ou pode necessitar de mais de uma tentativa.
- 2: Levanta-se com apoio dos braços da cadeira.
- 3: Tende a cair para trás e pode necessitar de mais de uma tentativa, mas pode se levantar sem ajuda.
- 4: Incapaz de se levantar sem ajuda.

(7) Espasticidade -músculos adutores do quadril (Escala Modificada de Ashworth)

Pontue o lado mais afetado

- 0: Tônus muscular normal
- 1: Leve aumento de tônus muscular, manifestado por tensão momentânea
- 2: Aumento mais marcante do tônus muscular durante a maior parte da amplitude de movimento
- 3: Considerável aumento do tônus muscular - movimento passível é difícil
- 4: Membro fixo em adução

(8) Espasticidade -flexão do joelho (Escala Modificada de Ashworth)

Pontue o lado mais afetado

- 0: Tônus muscular normal
- 1: Leve aumento de tônus muscular, manifestado por tensão momentânea
- 2: Aumento mais marcante do tônus muscular durante a maior parte da amplitude de movimento
- 3: Considerável aumento do tônus muscular - movimento passível é difícil
- 4: Membro fixo em flexão ou extensão

(9) Fraqueza-abdução do quadril (Medical Research Council 1976)

- 0: Sem fraqueza
- 1: Fraqueza leve (4/5)
- 2: Fraqueza moderada (3/5)
- 3: Fraqueza grave (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

(10) Fraqueza-dorsiflexão do pé (Medical Research Council 1976)

- 0: Sem fraqueza
- 1: Fraqueza leve (4/5)
- 2: Fraqueza moderada (3/5)
- 3: Fraqueza grave (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

(11) Contraturas dos membros inferiores

Pontue na posição supina

– *Extensão de quadril: coluna lombar e caxas tocam a superfície. Abdução de quadril: abdução até um ângulo >60° entre as pernas é possível*

– *Extensão de joelhos: caxas e panturrilhas tocam a superfície.*

– *Extensão dorsal do tornozelo: > 10° é possível. Pronação do tornozelo : > 10° é possível*

0: Sem contraturas

1: Leve, posição anormal não fixa de uma articulação (unilateral ou bilateral)

2: Contratura fixa de uma articulação (unilateral ou bilateral)

3: Contratura fixa de duas articulações (unilateral ou bilateral)

4: Contratura fixa de mais de duas articulações (unilateral ou bilateral)

(12) Dor secundária a sintomas relacionados à paraplegia espástica

0: Sem dor

1: Presente em ≤ 50% do dia enquanto acordado E intensidade 0 - 3 pontos na escala visual analógica

2: Presente em ≤ 50% do dia enquanto acordado E intensidade 4 - 10 pontos na escala visual analógica

3: Presente em > 50% do dia enquanto acordado E intensidade 0 - 3 pontos na escala visual analógica

4: Presente em > 50% do dia enquanto acordado E intensidade 4 - 10 pontos na escala visual analógica

(13) Função vesical e intestinal

0: Função vesical e intestinal normais

1: Urgência urinária ou fecal (dificuldade de chegar ao banheiro a tempo)

2: Urge incontinência rara e leve (sem necessidade de fralda)

3: Urge incontinência moderada (necessidade de fralda ou cateter quando fora de casa)

4: Uso de cateter ou fralda permanentes

CIP - Catalogação na Publicação

Jacinto-Scudeiro, Laís
CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL COGNITIVO E DEGLUTIÇÃO NAS
PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS / Laís
Jacinto-Scudeiro. -- 2018.
77 f.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Alex Morales Saute.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Maira Rozenfeld Olchik.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. paraparesia espástica hereditária. 2. SPG. 3. disfagia. 4. cognição. 5. memória. I. Morales Saute, Prof. Dr. Jonas Alex, orient. II. Rozenfeld Olchik, Prof^a. Dr^a. Maira, coorient. III. Título.

Non-instrumental clinical evaluation for oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: systematic review

Instrumentos de avaliação clínica para disfagia orofaríngea na doença de Parkinson: revisão sistemática

Annelise Ayres¹, Lais Alves Jacinto-Scudeiro², Maira Rozenfeld Olchik³

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disease in the world, with a predominance of motor and non-motor symptoms. Among these, dysphagia stands out. **Purpose:** Systematically review the non-instrumental clinical evaluations available for the screening and assessment of dysphagia in individuals with PD. **Research strategy:** For the selection of the studies, we used the descriptors: Parkinson disease, swallowing, dysphagia, deglutition disorders, questionnaire, health surveys, evaluation, screening, and evaluation, in a variety of combinations, aiming at a greater number of studies. The databases were PubMed, Cochrane Library, and SciELO. **Selection criteria:** Articles published in English, Portuguese, and Spanish that were published between January 2006 and July 2016 were selected, whose methodological approach met the objective of this review. A descriptive analysis was performed. Two independent reviewers reviewed the articles in order to verify the eligibility. When there was disagreement, a consensus was reached by the evaluation of a judge who did not know the previous evaluations. **Results:** Eight hundred forty-six articles were founded. After considering the inclusion/exclusion criteria and the judge's analysis, only four studies were analyzed, which were four different instruments, and all of the instruments were self-perception questionnaires of dysphagia. There was no instrument that performed a clinical evaluation of dysphagia with the food supply. **Conclusion:** It has been verified there are no instruments for the screening and clinical evaluation of dysphagia in patients with PD who use a food supply and not only the self-perception of the patient in the period that included the bibliographic survey of this study.

Keywords: Parkinson disease; Deglutition disorders; Evaluation; Surveys and questionnaires

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, com predomínio de sintomas motores e não motores. Dentre estes, destaca-se a disfagia. **Objetivo:** Realizar a revisão sistemática da literatura que trata das avaliações clínicas não instrumentais disponíveis para rastreamento e avaliação da disfagia em indivíduos com DP. **Estratégia de pesquisa:** Para a seleção dos estudos, foram utilizados os descritores *Parkinson disease, swallowing, dysphagia, deglutition disorders, questionnaire, health surveys, evaluation, screening e assessment*, em combinações variadas, nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Cochrane e SciELO. **Critérios de seleção:** Artigos em inglês, português e espanhol, publicados no período de janeiro de 2006 a julho de 2016, cuja abordagem metodológica atendessem ao objetivo desta revisão. Dois revisores independentes analisaram os artigos, a fim de verificar a elegibilidade. Quando houve discordância, o consenso foi alcançado pela avaliação de um juiz que não conhecia as avaliações anteriores. **Resultados:** Foram encontrados 846 artigos. Após consideração dos critérios de inclusão/exclusão e análise do juiz, apenas 4 estudos foram analisados, nos quais foram utilizados 4 instrumentos diferentes, todos eles questionários de autopercepção da disfagia. Não houve nenhum instrumento que tivesse realizado avaliação clínica da disfagia com oferta de alimentos. **Conclusão:** Verificou-se que não existem instrumentos de rastreamento e de avaliação clínica da disfagia em paciente com DP que utilizem oferta de alimento e não somente auto-percepção do paciente, no período que compreendeu o levantamento bibliográfico deste estudo.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Transtornos de deglutição; Avaliação; Inquéritos e questionários

Work conducted at Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

(1) Graduate Program in Health Sciences, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS), Brazil.

(2) Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brazil.

(3) Speech Therapy Course, Department of Surgery and Orthopedics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

Conflict of interests: No

Authors' contribution: AA design and study design, data collection, analysis, and interpretation; essay writing and review in an intellectually important way; LAJC design and study design, data collection, analysis, and interpretation; essay writing and review in an intellectually important way; MRO design and study design, data collection, analysis and interpretation; essay writing and review in an intellectually important way, final approval of the version to be published.

Corresponding author: Maira Rozenfeld Olchik. E-mail: mairarozefeld@hotmail.com

Received: 12/13/2016; Accepted: 02/25/2017



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach



Daniela Burguez^{a,c}, Márcia Polese-Bonato^{c,e}, Laís Alves Jacinto Scudeiro^h, Ingemar Björkhem^l, Ludger Schöls^m, Laura Bannach Jardim^{a,c,f,h,i}, Ursula Matte^{d,f,k}, Maria Luiza Saraiva-Pereira^{a,c,e,f,j}, Marina Siebert^{d,g}, Jonas Alex Morales Saute^{a,b,c,h,i,*}

^a Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^b Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^c Genetics Identification Laboratory (Experimental Research Center), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^d Unit of Molecular and Protein Analysis (Experimental Research Center), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

^e Postgraduate Program in Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^f Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^g Postgraduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^h Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ⁱ Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^j Department of Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^k Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^l Karolinska University Hospital Huddinge, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

^m Center for Neurology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Eberhard-Karls-University, Tübingen, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Cerebrotendinous xanthomatosis
Diagnosis
Hereditary spastic paraplegia
HSP
Next-generation sequencing
SPG

ABSTRACT

Background: Molecular diagnosis of hereditary spastic paraplegias (HSP) is a difficult task due to great and genetic heterogeneity. We aimed to characterize clinical and molecular findings of HSP families from Rio Grande do Sul, Brazil; and to evaluate the diagnostic yield of a next-generation sequencing (NGS) panel of twelve HSP-related genes.

Methods: A consecutive series of HSP index cases with familial recurrence of spasticity, consanguinity and corpus callosum (TCC) were included in this cross-sectional study.

Results: Among the 29 index cases, 51.7% (15/29) received at least a likely molecular diagnosis, and 48.29% a defined diagnosis. NGS panel diagnostic yield was 60% for autosomal dominant HSP (6/10), and 47.4% for autosomal recessive HSP (9/19: 5 SPG11, 2 SPG7, 1 SPG5 and 1 cerebrotendinous xanthomatosis) and 50% for patients with TCC (3/6, all SPG11). Remarkably, 2/6 SPG11 patients presented keratocystic odontogenic tumors, which were absent in the patient with cerebrotendinous xanthomatosis.

Conclusion: A likely molecular diagnosis was obtained for more than half of families with the NGS panel, indicating that this approach could be employed as a first-line investigation for HSP. SPG4 is the most frequent form of autosomal dominant and SPG11 of autosomal recessive HSP in Southern Brazil.

1. Introduction

Hereditary spastic paraplegias (HSP) are a group of heterogeneous genetic disorders caused mainly by degeneration of the corticospinal tract longest axons [1,2]. HSP are clinically classified as pure or complicated forms, with ages at onset varying from early childhood to late adulthood [1–4]. An isolated pyramidal syndrome with predominance at lower limbs with or without vibration sense impairment and urinary urgency defines pure HSP; whereas complicated HSP presents a more

complex clinical picture with additional neurological findings, ataxia, epilepsy, and cognitive decline [3].

All forms of inheritance are known to cause HSP with > 80 identified genes or loci [5,6]. However, a smaller number of genes are responsible for most cases [1,5,7,8]. Most HSP-related proteins affect axon and vesicle transport, control of endoplasmic reticulum morphology, mitochondrial quality control, myelination, protein folding/degradation, or lipid and purine nucleotide metabolism. HSP are rare diseases that represent a significant burden to

* Corresponding author at: Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90.035-903 Porto Alegre, Brazil.
E-mail address: jsaute@hcpa.edu.br (J.A.M. Saute).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.10.010>

Received 3 August 2017; Received in revised form 22 September 2017; Accepted 6 October 2017

Available online 10 October 2017

0022-510X/© 2017 Published by Elsevier B.V.

Autonomic dysfunction in hereditary spastic paraplegia type 4

Carelis González-Salazar¹, Karen A.G. Takazaki¹, Alberto R.M. Martinez¹,
Luciana R. Pimentel-Silva¹, Laís Alves Jacinto-Scudeiro², Érika Yumi
Nakagawa⁴, Camila Emi Fujiwara Murakami⁴, Jonas Alex M. Saute², José Luiz
Pedroso³, Orlando Graziani P. Barsottini³, Helio Teive⁴, Marcondes C. França
Jr¹

¹Department of Neurology, School of Medical Sciences, University of Campinas
(UNICAMP)

²Medical Genetics and Neurology Services, Hospital de Clínicas de Porto
Alegre; Department of Internal Medicine and Sciences, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul (UFRGS)

³Department of Neurology, Federal University of São Paulo (UNIFESP)

⁴Department of Internal Medicine, Neurology Service. Universidade Federal do
Paraná.

Word count: Title – 54 characters, Abstract – 250, Total count Manuscript –
2764, Figures – 2, Tables – 3, References – 26

Running Title: Neurophysiology in SPG4-HSP

Keywords: Autonomic nervous system, *SPG4*, Hereditary spastic paraplegia,
Sudomotor dysfunction, QSART

The authors report no conflict of interest regarding this research. This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Grant #2013/01766-7 and 2013/07559-3) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Corresponding author:

Marcondes C. França Jr

Department of Neurology, University of Campinas –UNICAMP

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitaria “Zeferino Vaz”

Zip Code: 13083-887

Campinas/SP -Brazil.

E-mail address: mcfrancajr@uol.com.br

Phone: + 55 19 3521 9217

Apresentação de trabalhos em congressos e eventos científicos

COGNITION AND DYSPHAGIA CHARACTERIZATION IN HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA - XXVIII Congresso Brasileiro de Neurologia, 11 a 14 de Outubro de 2018.

NATURAL HISTORY OF MOVEMENT ABNORMALITIES ON HEREDITARY SPASTICA PARAPLEGIA: VALIDATION OF GAIT QUANTITATIVE INSTRUMENTS - XXVIII Congresso Brasileiro de Neurologia, 11 a 14 de Outubro de 2018.

COGNITION AND DYSPHAGIA CHARACTERIZATION IN HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIAS – Highlights on Neurogenetics, 6 e 7 de Novembro de 2017.

CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA TYPE 11 (SPG11) FROM RIO GRANDE DO SUL - XXIX Congresso Brasileiro De Genética Médica, 20 a 23 de Junho de 2017.