

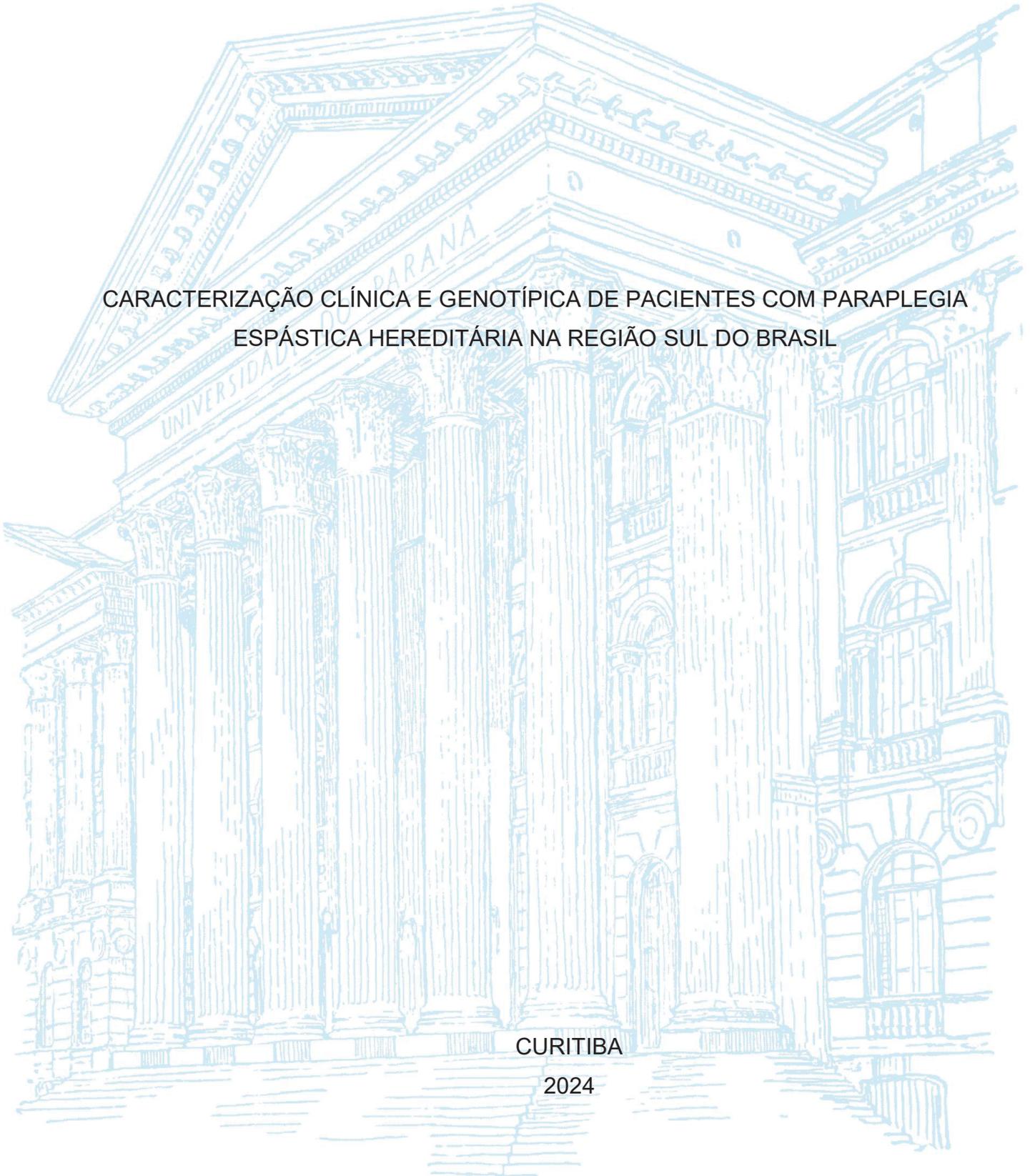
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUSTAVO DA CUNHA RIBAS

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E GENOTÍPICA DE PACIENTES COM PARAPLEGIA  
ESPÁSTICA HEREDITÁRIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL

CURITIBA

2024



GUSTAVO DA CUNHA RIBAS

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E GENOTÍPICA DE PACIENTES COM PARAPLEGIA  
ESPÁSTICA HEREDITÁRIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

CURITIBA

2024

R482 Ribas, Gustavo da Cunha  
Caracterização clínica e genotípica de pacientes com paraplegia espástica hereditária na Região Sul do Brasil [recurso eletrônico] / Gustavo da Cunha Ribas. – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.  
Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

1. Paraplegia. 2. Genótipo. 3. Paraparesia espástica.  
I. Teive, Hélio Afonso Ghizoni. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WE 550

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GUSTAVO DA CUNHA RIBAS** intitulada: "**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E GENOTÍPICA DE PACIENTES COM PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL**", sob orientação do Prof. Dr. HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 15 de Março de 2024.

Assinatura Eletrônica

23/05/2024 13:36:09.0

HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

23/05/2024 19:52:47.0

MARISE BUENO ZONTA

Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR)

Assinatura Eletrônica

23/05/2024 13:16:48.0

GUSTAVO LEITE FRANKLIN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

A todos os pacientes que de maneira altruísta contribuíram para esta pesquisa e para o avanço da ciência.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus familiares, principalmente meus pais, Lígia e Orlando, e meu irmão, Cristiano, por todo o apoio, incentivo e paciência durante a realização deste trabalho.

Agradeço à minha esposa Bianca por todo o suporte e incentivo para buscar sempre o meu melhor.

Agradeço ao Pro. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive pelos ensinamentos desde a época da graduação e pela oportunidade desta pesquisa, bem como por todo incentivo e ajuda durante este processo.

Agradeço aos Prof. Dr. Henry Houlden, Prof. Dr. Marcondes C. França e Prof. Dr. Salmo Raskin pelo auxílio com as avaliações genéticas.

Agradeço aos meus amigos Eduardo Pereira, Marcus Vinícius, Valéria Scavasine, Matheus Gomes e Nathália Cabral por toda a ajuda crucial neste estudo.

Agradeço à equipe do Ambulatório de Neurologia da UFPR, preceptores, residentes e demais colaboradores, pelo auxílio na coleta de dados e avaliação dos pacientes.

*“De um certo ponto adiante não há mais retorno. Esse é o ponto que deve ser alcançado”.*

(FRANZ KAFKA, 1884-1924)

## RESUMO

As Paraplegias Espásticas Hereditárias (PEH) constituem um grupo de doenças neurodegenerativas raras com grande heterogeneidade fenotípica e genotípica, com prevalência estimada entre 2 e 10 casos por 100000 habitantes. A manifestação predominante é caracterizada por espasticidade e fraqueza de membros inferiores, resultado da degeneração comprimento-dependente dos axônios que compõem o trato corticoespinhal. Mais de 80 genes ou *loci* gênicos causadores da doença são conhecidos. Avaliamos o perfil clínico dos pacientes portadores de paraplegia espástica hereditária atendidos no Ambulatório de Neurologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, levando em consideração a apresentação clínica, forma de herança genética e subtipos genéticos identificados. Estudo de caráter descritivo, observacional e transversal através da coleta de dados clínicos e resultado de testes genéticos de pacientes portadores de paraplegia espástica hereditária em acompanhamento no Ambulatório de Neurologia do CHC-UFPR. Ao total, 90 pacientes foram avaliados. Destes, 55% pertencem ao sexo masculino. Segregação com padrão de herança autossômica dominante foi a mais comum. Na forma complicada os principais sintomas foram ataxia e prejuízo cognitivo. Escores de gravidade apresentaram maiores valores nas formas complicadas. Do total, 21 pacientes apresentam teste genético. Destes, 52% (11) apresentaram mutação no gene *SPAST* (SPG4) e padrão de herança autossômica dominante. Nos outros 10 casos foram encontradas mutações responsáveis pelos subtipos SPG 7, SPG 35, SPG 11, SPG 76 e SPG 78, ocorrendo formas complexas de apresentação clínica em todos os casos. Não houve predileção pelo sexo biológico. Formas complexas apresentam maior incapacidade. O subtipo mais comum encontrado nesta população até o presente momento foi o SPG4. Formas menos comuns foram encontradas em casos com apresentação complexa. Tais achados demonstram em nossa população fatores vistos em estudos de outras nacionalidades.

Palavras-chave: Paraplegia espástica hereditária; Genótipo; Neurogenética; paraparesia espástica.

## ABSTRACT

Hereditary Spastic Paraplegias (HSP) constitute a group of rare neurodegenerative diseases with significant phenotypic and genotypic heterogeneity, with an estimated prevalence between 2 and 10 cases per 100,000 inhabitants. The predominant manifestation is characterized by spasticity and weakness of the lower limbs, resulting from length-dependent degeneration of the axons composing the corticospinal tract. Over 80 genes or gene loci causing the disease are known. We evaluated the clinical profile of patients with hereditary spastic paraplegia treated at the Neurology Outpatient Clinic of the Hospital de Clínicas Complex at the Federal University of Paraná, taking into consideration the clinical presentation, mode of genetic inheritance, and identified genetic subtypes. This was a descriptive, observational, and cross-sectional study through the collection of clinical data and results of genetic tests from patients with hereditary spastic paraplegia undergoing follow-up at the Neurology Outpatient Clinic of CHC-UFPR. In total, 90 patients were evaluated. Of these, 55% were male. Segregation with autosomal dominant inheritance pattern was the most common. In the complicated form, the main symptoms were ataxia and cognitive impairment. Severity scores were higher in complicated forms. Out of the total, 21 patients underwent genetic testing. Of these, 52% (11) had mutations in the SPAST gene (SPG4) and an autosomal dominant inheritance pattern. In the other 10 cases, mutations responsible for subtypes SPG 7, SPG 35, SPG 11, SPG 76, and SPG 78 were found, with complex forms of clinical presentation occurring in all cases. There was no predilection for biological sex. Complex forms present greater disability. The most common subtype found in this population so far was SPG4. Less common forms were found in cases with complex presentation. These findings demonstrate factors seen in studies of other nationalities within our population.

Keywords: Hereditary spastic paraplegia; Genotype; Neurogenetics; Spastic paraparesis.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Mecanismos fisiopatológicos da PEH .....	25
FIGURA 2 – Fluxograma da seleção da amostra .....	36
FIGURA 3 – A) Ressonância magnética nuclear de encéfalo na sequência FLAIR de paciente com PEH-AR. Seta vermelha evidencia hiperintensidade em substância branca periventricular, o sinal da “orelha de lince”. B) Ressonância magnética nuclear de medula na sequência T2 demonstrando leve atrofia em segmento torácico (seta amarela).....	39

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Sintomas clínicos nas formas complicadas.....	38
GRÁFICO 2 – Comparação de critérios de gravidade entre as formas clínicas.....	41
GRÁFICO 3 – Comparação de critérios de gravidade entre herança genética.....	42
GRÁFICO 4 – Comparação de critérios de gravidade entre SPG4 e subtipos.....	44

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características demográficas da população .....	37
TABELA 2 – Características cronológicas da população .....	37
TABELA 3 - Características cronológicas da população.....	38
TABELA 4 - Relação entre Herança genética e características clínicas.....	40
TABELA 5 - Relação entre as formas clínicas e características clínicas.....	40
TABELA 6 - Características clínicas em amostra com diagnóstico genético.....	43
TABELA 7 - Comparação clínica da SPG 4 com os demais subtipos.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AD	- Autossômica dominante
AGS	- Síndrome de Aicardi-Goutières
AR	- Autossômica recessiva
CHC-UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
ESCRT	- Complexo de triagem endossomal necessário para o transporte
FAHN	- Neurodegeneração associada à hidroxilação de ácidos graxos
FLAIR	- <i>FLuid attenuated inversion recovery</i>
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	- Vírus linfotrópico das células T humanas
MEEM	- Mini exame do estado mental
NBIA	- Neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro
NGS	- Sequenciamento de nova geração
OMIM	- <i>On-line mendelian inheritance in man</i>
PEH	- Paraplegia espástica hereditária
PEH-AD	- Paraplegia espástica hereditária autossômica dominante
PEH-AR	- Paraplegia espástica hereditária autossômica recessiva
PEH-X	- Paraplegia espástica hereditária ligada ao cromossomo X
RE	- Retículo endoplasmático
RMN	- Ressonância magnética nuclear
SPATAX-EUROSPA	- <i>Spastic paraplegia and ataxias – european spastic paraplegia assessment</i>
SPG	- <i>Spastic paraplegia gene</i>
SPOAN	- <i>Spastic paraplegia, optic atrophy and neuropathy</i>
SPRS	- <i>Spastic paraplegia rating scale</i>
SPSS	- <i>Statistical package for the social sciences</i>
TCLE	- Termo de consentimento livre esclarecido
WES	- <i>Whole exome sequencing</i>
WGS	- <i>Whole genome sequencing</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
1.1 OBJETIVOS .....	17
1.1.1 Objetivo geral .....	17
1.1.2 Objetivos específicos.....	18
1.2 JUSTIFICATIVA .....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
2.1 HISTÓRICO .....	20
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	21
2.3 FISIOPATOLOGIA .....	23
2.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA.....	26
2.5 ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	27
2.6 PADRÃO DE HERANÇA GENÉTICA.....	28
2.6.1 Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Dominantes (PEH-AD)....	28
2.6.2 Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Recessivas (PEH-AR)....	28
2.6.3 Paraplegias Espásticas Hereditárias Ligadas ao Cromossomo X (PEH-X).....	29
2.6.4 Paraplegias Espásticas Hereditárias com Herança Mitocondrial .....	29
2.7 SUBTIPOS IDENTIFICADOS NESTA PESQUISA.....	29
2.7.1 SPG4 (OMIM #182601).....	29
2.7.2 SPG7 (OMIM #607259).....	30
2.7.3 SPG11 (OMIM #604360).....	30
2.7.4 SPG35 (OMIM #312319).....	31
2.7.5 SPG76 (OMIM #616907).....	31
2.7.6 SPG78 (OMIM #617225).....	32
2.7.7 Síndrome de Aicardi-Goutières tipo 2 (OMIM #610181).....	32
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>33</b>
3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	33
3.2 DELINEAMENTO .....	33
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	33
3.4 CASUÍSTICA.....	33
3.4.1 Critérios de seleção da amostra .....	33
3.4.1.1 Critérios de inclusão: .....	34
3.4.1.2 Critérios de exclusão: .....	34

3.5 DADOS PESQUISADOS.....	34
3.5.1 Avaliação clínica.....	34
3.5.2 Avaliação laboratorial .....	35
3.5.3 Avaliação de neuroimagem por ressonância magnética nuclear .....	35
3.6 ARMAZENAMENTO DOS DADOS .....	36
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	36
<b>4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>51</b>
6.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	51
6.2 GRAVIDADE DA APRESENTAÇÃO E INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL.....	51
6.3 FENÓTIPO E GENÓTIPO.....	51
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 2 – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO 3 – SPRS.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 4 – ESCORE SPATAX-EUROSPA .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 5 – ÍNDICE DE BARTHEL MODIFICADO.....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As paraplegias espásticas hereditárias (PEH) constituem um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas geneticamente determinadas caracterizadas por fraqueza progressiva e espasticidade de membros inferiores. Podem ocorrer em qualquer faixa etária, sendo mais frequente na população pediátrica, na qual os sintomas podem se manter estáveis ou apresentar evolução muito lenta. Quando se manifestam na fase adulta, os sintomas tendem a ocorrer de maneira lenta e progressiva. A prevalência estimada é de cerca de 2 a 10 casos por 100000 habitantes (RUANO et al, 2014; BOUTRY et al, 2019; WANG et al, 2021).

O sistema piramidal, também conhecido como via córtico-espinal, é uma importante via neural no sistema nervoso central que desempenha um papel fundamental no controle dos movimentos voluntários. Ele é responsável por transmitir sinais motores do córtex cerebral para a medula espinal, onde se conecta aos neurônios motores inferiores, que por sua vez inervam os músculos esqueléticos (WELNIARZ et al, 2016). As múltiplas sinapses de comunicação existentes ao longo do trajeto e a longa distância percorrida por estes neurônios os tornam suscetíveis a diversos tipos de disfunção celular ou agressão. Variados mecanismos celulares podem ser afetados, como metabolismo lipídico, transporte axonal ativo bidirecional, modelagem de organelas, sistema endo-lisossomal, estruturas do citoesqueleto, com impacto direto no seu adequado funcionamento, culminando na degeneração axonal dos longos nervos do trato córtico-espinal, expressando-se clinicamente com espasticidade e fraqueza dos membros inferiores (MEYYAZHAGAN et al, 2022).

O exame neurológico dos indivíduos acometidos é típico e apresenta variados níveis de comprometimento de tônus muscular e força nos membros inferiores. Pode-se constatar aumento do tônus muscular principalmente nos músculos isquiotibiais, quadríceps, adutores, gastrocnêmios. A fraqueza é mais evidente nos músculos iliopsoas, tibiais anteriores e isquiotibiais. Reflexos tendíneos profundos aquileu, patelar e adutor exacerbados. Sensação vibratória levemente diminuída distalmente nos membros inferiores. Resposta cutâneo-plantar em extensão e marcha espástica (circundação dos membros inferiores devido à dificuldade em realizar flexão do quadril e dorsiflexão do tornozelo pela fraqueza e espasticidade) (HARDING, 1983).

A herança genética dessa patologia pode ser autossômica dominante (PEH-AD), autossômica recessiva (PEH-AR), ligada ao cromossomo X (PEH-LX) e transmissão materna mitocondrial. As PEHs apresentam grande heterogeneidade tanto genética quanto clínica (TESSON et al, 2015). Até a presente data, mais de 80 genes e *loci* gênicos foram identificados, sendo que as principais alterações genéticas se encontram nos genes *SPAST* (principal alteração genética nas PEH-AD) e *SPG11* (uma das principais alterações genéticas nas PEH-AR). As apresentações clínicas são muito variadas, podendo diferir de acordo com mutações específicas em um mesmo gene, acarretando prejuízo para um diagnóstico preciso (SHRIBMAN et al, 2019).

A evolução paulatina das técnicas de biologia molecular e avaliação genética, com técnicas de sequenciamento massivo e paralelizado do DNA (ácido desoxirribonucleico), conhecidas como sequenciamento de nova geração (NGS), propiciou maior acesso global à realização destes testes e um melhor entendimento sobre os diversos mecanismos patológicos envolvidos na gênese e progressão da doença, bem como a crescente descoberta de novos sítios gênicos responsáveis pelos diversos subtipos clínicos (BOUTRY et al, 2019).

Estudos de análise clínica e genética de famílias portadoras, bem como de populações heterogêneas, são de vital importância para identificação de novas mutações patogênicas, para a elucidação da prevalência de determinados subtipos em uma população, para compreensão sobre o comportamento e a evolução de diversos fenótipos em conjunto com as mutações encontradas e a eventual influência geográfica e étnica da região de avaliação.

A pesquisa pretende avaliar o perfil clínico dos pacientes portadores de PEH, levando em consideração dados demográficos, manifestações clínicas, padrão de herança genética, gravidade da incapacidade e variantes patogênicas para auxiliar no melhor entendimento desta patologia e contribuir para a evolução de sua adequada caracterização e diagnóstico mais preciso.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Caracterizar aspectos demográficos, apresentação clínica e achados de neuroimagem em pacientes portadores de paraplegia espástica hereditária.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Correlacionar as variadas formas de apresentação clínica e o padrão de herança genética com a gravidade dos sinais e sintomas proporcionados pela patologia.

Correlacionar o fenótipo e o genótipo em 21 casos, atentando para a variabilidade das apresentações clínicas frente a uma mesma alteração genética.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Atualmente, a prevalência das paraplegias espásticas hereditárias na população geral é estimada entre 1,3 a 9,6 casos por 100000 pessoas, valores próximos a de outras doenças neurodegenerativas mais conhecidas como a esclerose lateral amiotrófica e as ataxias espinocerebelares. Porém, tais achados são baseados majoritariamente em estudos norte-americanos e europeus (SUERO et al, 2021; RUANO et al, 2014; COUTINHO et al, 2013; HELLBERG et al, 2019).

Nos últimos anos, pesquisas em países asiáticos, como China e Japão, vêm sendo desenvolvidas, contribuindo para aspectos epidemiológicos em outras regiões do globo (IKEDA et al, 2023; CAO et al, 2024; DU et al, 2022).

Na América Latina, pesquisas populacionais sobre a patologia são escassas. No Brasil houve a contribuição para epidemiologia do principal subtipo com herança dominante, a SPG4 (FRANÇA et al, 2014) e a descoberta de nova mutação patológica no gene *KLC2* (MELO et al, 2015). Mais recentemente, em um estudo multicêntrico brasileiro, foram descritos aspectos clínicos e genéticos em uma população com PEH de início na infância (GIORDANI et al. 2021).

A identificação da doença pode ser prejudicada devido a sua enorme variabilidade fenotípica, dificultando o diagnóstico clínico principalmente em formas complexas e, conseqüentemente, a realização de estudos clínicos.

Mais além, há a dificuldade do diagnóstico genético específico, com relatos de percentual de testes positivos entre 40 a 70% dos casos. Tal resultado pode ser devido a uma série de fatores, como abordagem utilizada para testagem genética,

bioinformática disponível, amostras adequadas de familiares, entre outros (NOVARINO et al, 2014; MORAIS et al, 2017; BIS-BREWER e ZÜCHNER, 2018; KOH et al, 2018). E ainda há a questão do custo envolvido para a realização da testagem molecular, sendo inviável em muitos casos, tornando-se fundamental a adequada caracterização clínica dos indivíduos.

Dada a grande heterogeneidade tanto clínica quanto genética, estudos de caracterização fenotípica e genotípica têm relevância significativa para predizer com base em aspectos clínicos a provável alteração genética em determinado indivíduo. Tal benefício pode ser visto na forma de abreviação na solicitação de testagem genética, podendo realizar, no futuro, teste específico para determinado gene de acordo com a apresentação clínica do paciente, reduzindo custos e melhorando a acurácia diagnóstica. Ulteriormente, com o avanço das terapias genéticas, tal diagnóstico preciso será imperioso para um possível tratamento modificador da história natural da doença.

Assim, este estudo planeja analisar os aspectos clínicos e genéticos de pacientes portadores de paraplegia espástica hereditária na região sul do Brasil, almejando a caracterização clínica dos diversos subtipos, avaliação dos padrões de herança genética, correlação entre gravidade da evolução e a herança genética e correlação entre fenótipo e genótipo em casos selecionados.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO

No ano de 1880, Ernst Adolf Gustav Gottfried von Strümpell, neurologista báltico-alemão (região atualmente conhecida como Letônia) publicou a primeira série de casos de PEH. Os casos eram dois irmãos, com um provável subtipo de herança genética autossômica dominante, cujos sintomas iniciaram aos 37 e 56 anos de idade e consistiam numa forma pura da paraplegia espástica. Após o falecimento de um dos irmãos, estudos de neuropatologia através da necropsia revelaram degeneração do trato cortico-espinhal lateral, fascículo grácil e trato espinocerebelar. Oito anos após esta primeira descrição, em 1888, o neurologista francês Maurice Lorrain publicou um estudo mais aprofundado sobre a descrição clínica e anatomopatológica da PEH. Como a contribuição de ambos os autores foi fundamental para a maior compreensão da patologia, acabou-se originando o termo síndrome de *Strümpell-Lorrain* (FABER et al, 2017; WALUSINSKI, 2020).

A heterogeneidade clínica da doença foi descrita inicialmente por John H. W. Rhein, um neurologista norte-americano, que em 1916 publicou uma série de casos com apresentação clínica diversa, como sintomas extrapiramidais, demência, amiotrofia de mãos, degeneração retiniana, entre outros (RHEIN, 1916).

Na década de 1980, Anita Harding, professora de neurologia da Universidade de Londres e uma das pioneiras da neurogenética, publicou diversos trabalhos sobre as formas de herança genética das PEH e também sobre as bases clínicas, epidemiológicas e anátomo-patológicas da doença. Em 1981 estabeleceu a diferenciação entre as ataxias e a PEH e propôs o sistema de classificação fenotípica em dois grupos principais: formas puras e complicadas da doença, levando em consideração sintomas diversos e achados adicionais no exame clínico justificados pela doença de base. Tal feito foi fundamental para organizar a literatura médica sobre a doença e proporcionar bases para futura investigação etiológica (HARDING, 1983).

Com o avançar do conhecimento clínico e molecular sobre a doença, para todo quadro clínico geneticamente determinado passou-se a empregar o termo paraplegia espástica hereditária e associar a sigla SPG (de *spastic paraplegia gene*) como referência aos *loci* gênicos das PEH. Até o presente momento foram descritos

mais de 86 *loci* gênicos de SPG, numerados de forma crescente conforme a data de sua publicação, de SPG1 até SPG84 (disponível em <https://www.omim.org>). No entanto, ainda há formas de PEH que não se enquadram nesta regra e são classificadas a parte, conhecidas como formas não-SPG ou SPG-símbles, como as que ocorrem devido a mutações em genes mitocondriais, síndrome SPOAN (identificada no Brasil) (GRACIANI et al, 2010), a adrenomieloneuropatia ligada ao X, entre outras. Em 2016, a *Movement Disorders Society* propôs uma mudança na nomenclatura de vários distúrbios genéticos, priorizando a utilização do nome do gene associado ao fenótipo principal (LANGE et al, 2022). Como exemplo, pode ser usado um dos subtipos mais conhecidos: na nomenclatura original é reconhecida como SPG4 (do inglês, *Spastic Paraplegia Gene 4*) e pela proposta de nova nomenclatura seria reconhecida como PEH-SPAST, sendo o nome composto pelo principal fenótipo que é a paraplegia espástica hereditária, seguido pelo locus gênico onde ocorrem as mutações, gene *SPAST*. Atualmente, ambas as formas de nomenclatura são reconhecidas, porém o padrão SPG é utilizado de maneira mais frequente.

A evolução das técnicas de biologia molecular, com melhor estudo do exoma, do genoma e de genes específicos, vêm proporcionando a melhora da obtenção do diagnóstico genético, com estimativa de definição genética em 40-70% dos casos (algumas séries em determinadas etnias relatando taxas mais baixas como 25-40%), bem como a descoberta frequente de novos genes e *loci* gênicos, contribuindo com o crescente entendimento da patologia (RUANO et al, 2014; ELSAYED et al, 2021).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência global das PEH foi estimada em 1,8 casos por 100.000 habitantes, levando em consideração tanto formas PEH-AD quanto PEH-AR. Diversos estudos demonstraram grande variabilidade conforme a região em investigação. Na Noruega, foi identificada uma prevalência de 7,4 casos para 100.000 habitantes, sendo a prevalência maior para formas PEH-AD, 5,5/100000 habitantes (ERICHSEN et al, 2009). Em Portugal, foi relatada uma prevalência de 4,1/100.000, sendo a forma PEH-AD com prevalência 2,4/100.000 habitantes (COUTINHO et al, 2013). Na Suécia foi identificada uma prevalência de 2,4/100.000

habitantes (HELLBERG et al, 2019). Em 2021, foi realizado um estudo epidemiológico espanhol sobre ataxias hereditárias e PEH em uma população de 1809 pacientes. Destes, 562 apresentavam PEH e o diagnóstico genético foi possível em 52.4% desses casos, sendo o subtipo de herança dominante mais frequente a SPG4 e de herança recessiva a SPG7, o que demonstra ainda a difícil realização do diagnóstico definitivo através de estudos genéticos (SUERO et al, 2021).

O padrão de herança autossômica dominante (AD) é responsável por cerca de 80% dos casos de PEH em países da Europa e da América do Norte. Em 2018, um estudo identificou que a SPG4 era a principal forma de PEH-AD em uma população do sudeste da China (LU et al, 2018). Mutações no gene *SPAST*, ou *SPG4* (codifica a proteína espastina, envolvida no funcionamento adequado dos microtúbulos e retículo endoplasmático), são responsáveis pela maioria dos casos dominantes (até 60%, conforme a região) e por cerca de 12% dos casos esporádicos (STICHELE et al, 2022). Em 2013, foi verificado que 35% dos casos de PEH em uma população brasileira eram decorrentes de mutações no gene *SPAST* (FRANÇA et al, 2013). Clinicamente, apresenta em sua maioria formas puras e grande variabilidade na idade de início dos sintomas, sendo que a grande maioria não evolui com perda completa da marcha e não há impacto na sobrevida. O segundo subtipo dominante mais frequente (cerca de 10% dos casos) ocorre por mutações no gene *ATL1*, ou *SPG3A*, com apresentação tipicamente pura, porém formas complicadas com neuropatia periférica não são incomuns (LOUREIRO et al, 2013).

As PEHs com herança autossômica recessiva (AR) frequentemente manifestam-se com uma miríade de anormalidades clínicas e neurológicas, trazendo dificuldade significativa para a abordagem diagnóstica. Algumas características específicas de determinados subtipos devem ser levadas em consideração para o diagnóstico diferencial mais adequado (FABER et al, 2014). Mutações no gene *SPG11* (codifica espastacsina) são a principal etiologia nesse grupo, ocorrendo em até 20% dos casos. Tal proporção aumenta substancialmente para 60-80% se considerado casos com afilamento do corpo caloso demonstrado em exame de ressonância magnética de encéfalo (PAISAN-RUIZ et al, 2008). Em 2019, foi reportado em uma população do sudeste chinês que a forma mais frequente de PEH-AR era SPG11 (WEI et al, 2019). Quadro clínico inicia entre primeira e segunda

décadas de vida com distúrbio progressivo de marcha podendo estar associado a declínio cognitivo, neuropatia periférica e distúrbios do movimento (ANHEIM et al, 2009). A segunda causa mais comum neste grupo ocorre por mutações no gene *SPG7* (codifica paraplegina) e o quadro clínico inclui, além de alteração progressiva de marcha, ataxia cerebelar, neuropatia periférica e atrofia óptica (BELL et al, 2023). A prevalência das formas AR acaba sendo maior em regiões onde existe maior consanguinidade. Na Tunísia, assim como em outros países norte-africanos e do Oriente Médio onde há culturalmente a preferência pela união entre parentes (BEN HALIM et al, 2012), a prevalência de formas AR é estimada em 5,7/100.000 habitantes (BOUKHRIS et al, 2009). Enquanto na Noruega, onde a consanguinidade é incomum, a prevalência é de 0,6/100.000 habitantes (ERICHSEN et al, 2009).

Nas formas ligadas ao cromossomo X, a síndrome MASA (paraplegia espástica, hidrocefalia, retardo mental, afasia, marcha arrastada e polegares em adução) ocorre por mutações no gene *SPG1* (codifica a proteína NCAM) (JOUET et al, 1994). A SPG34 é outra forma pura ligada ao X que foi descrita inicialmente no Brasil (STARLING et al, 2002; MACEDO-SOUZA et al, 2008). São muito raras e não há dados sobre a sua prevalência.

Herança mitocondrial foi descrita em uma única família com mutação no gene *ATP6*, com expressão clínica de paraparesia espástica de início tardio (VERNY et al, 2011).

A prevalência relativa apresenta importante variação entre as populações. A frequência de cada gene é influenciada pelo grau de consanguinidade daquela região, fatores externos diversos e pela sua respectiva colonização (*founder effect*) (TESSON et al, 2015). Na América do Sul, e em especial no Brasil, devido à grande miscigenação étnica há importante influência genética de diversos povos.

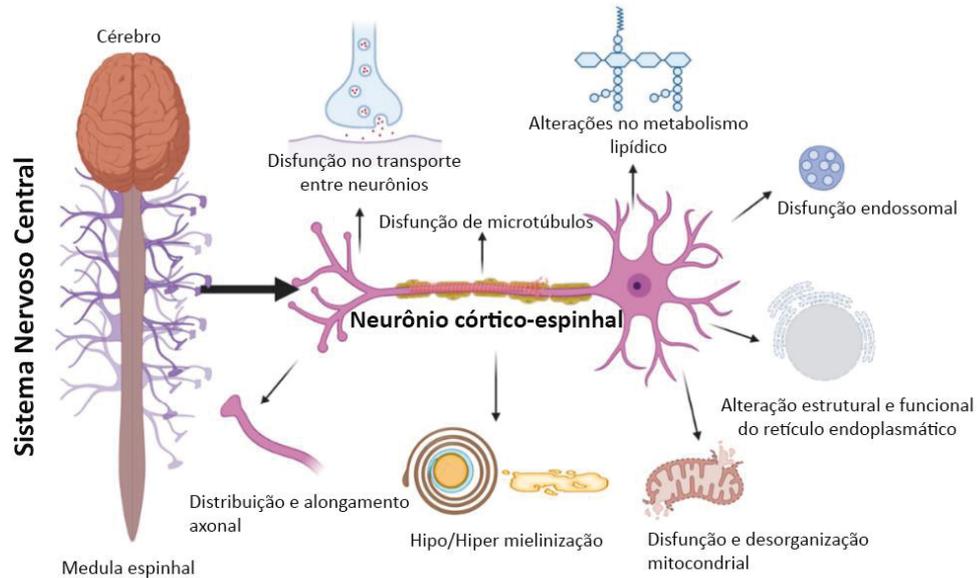
### 2.3 FISIOPATOLOGIA

As características fenotípicas principais da PEH resultam da degeneração axonal dos neurônios do sistema motor piramidal, responsável pelos movimentos voluntários em humanos. Os neurônios são a principal categoria de células que degeneram nesta doença, embora a contribuição dos oligodendrócitos e outras células gliais para a patologia não possa ser ignorada, uma vez que vários genes associados à PEH são expressos em células não neuronais. O mecanismo

fundamental de lesão dos neurônios ocorre de maneira comprimento-dependente pelo processo denominado *dying-back*, significando uma degeneração axonal distal e ascendente. Neste contexto os axônios mais longos são mais suscetíveis, o que leva ao envolvimento clínico primário dos membros inferiores, justificando o achado principal das PEHs de espasticidade e fraqueza muscular nos membros inferiores. Nos fenótipos complexos, outras regiões dos sistemas nervosos central e periférico, juntamente com outros órgãos e sistemas extra-neurológicos, também podem estar envolvidos. Nestes outros tecidos, a degeneração dos corpos celulares ocorre em interneurônios com axônios mais curtos e, então, a hipótese de lesão pelo mecanismo *dying-back* é menos evidente (DELUCA et al, 2004; BLACKSTONE, 2012).

As diversas alterações genéticas ocasionadas por variados mecanismos moleculares de mutação do código genético resultam em alteração de função de proteínas específicas para a manutenção da estrutura neuronal como um todo. Uma mesma proteína disfuncional pode fazer parte de mais de um processo intracelular, ocorrendo sobreposição de alterações. As principais funções celulares afetadas por estas proteínas “defeituosas” (FIGURA 1) são de tráfego intracelular (tráfego de membrana celular e transporte dependente de energia), modelagem de organelas, mielinização, desenvolvimento celular, metabolismo (principalmente de lipídeos), degradação e reciclagem, dinâmica do citoesqueleto, funções mitocondriais e vias de sinalização, que levam ao prejuízo funcional e perda neuronal (FABER et al, 2014; MEYYAZHAGAN et al, 2022).

FIGURA 1 – Mecanismos fisiopatológicos da PEH



FONTE: Adaptado de MEYYAZHAGAN, 2022

O Retículo Endoplasmático (RE) é uma organela de extrema importância celular, envolvida em processos de síntese, alteração, controle de qualidade e tráfego de proteínas, sinalização e funcionamento adequado da membrana celular. A motilidade tubular do RE é organizada com auxílio dos microtúbulos (LYNES et al, 2011). Mutações em proteínas relacionadas a formação da rede tubular do RE ocorrem em formas autossômicas dominantes como SPG3A, SPG4, SPG31 e SPG12. A proteína espartina, SPG20, interage com o complexo de triagem endossomal necessário para o transporte (sigla em inglês, *ESCRT*), essencial para o transporte proteico vesicular intracelular e auxílio na estabilização de membrana citoplasmática (BLACKSTONE et al, 2012). O gene *SPAST/SPG4* codifica a espastina, proteína que regula as funções celulares dependentes de microtúbulos e tráfego de proteínas necessárias para o desenvolvimento celular. Espastizina/SPG15, espastacsina/SPG11 e KIAA0415/SPG48 são proteínas relacionadas a fenótipos de PEH devido a participação em processos de tráfego endocítico, com a sua perda de função levando a autofagia e disfunção lisossomal (DARIOS et al, 2020).

A distribuição e alongamento de axônios é etapa fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central. Mutações no gene *L1CAM* afetam o funcionamento da proteína semaforina 3A, prejudicando o desenvolvimento axonal

na SPG1. Já o transporte de informações motoras ao longo do neurônio ocorre por vias reguladas pelo gene *KIF5A*, com prejuízo funcional resultando no fenótipo da SPG10 (MEYYAZHAGAN et al, 2022).

Os lipídeos e esteróis são metabolizados pelo RE e auxiliam na integridade dos axônios. Mutações nas proteínas espartina e seipina originam disfunção da formação vesicular dos lipídeos, levando as manifestações das SPG20 e SPG17, respectivamente. Mutações no gene *SLC33A1/SPG42* conferem prejuízo na síntese de carboidratos. A geração de novos axônios nas vias espinais longas depende do metabolismo de lipídeos, sendo interrompida por mutações no gene *PNPLA6/SPG39* (BLACKSTONE et al, 2018; DARIOS et al, 2020).

A mielinização anormal desempenha papel importante no quadro clínico das PEH. Proteínas relacionadas ao gene *PLP1* compreendem o componente majoritário de mielina em células do sistema nervoso central e mutações nesta região resultam em SPG2. Alterações na conexina 47, vistas na SPG44, afetam a conexão entre oligodendrócitos e astrócitos, fundamental para manutenção da mielinização (GRUENENFELDER et al, 2011). SPG35 ocorre por mutações no gene *FA2H* e prejudicam a manutenção de galactolipídeos na bainha de mielina (GERMAN et al, 2023).

Quadro clínico composto por neuropatias periféricas, distúrbio de marcha associado a alteração visual e prejuízo cognitivo é relacionado a disfunção mitocondrial. Proteínas mitocondriais, como a paraplegina/SPG7 e proteína de choque térmico HSP60/SPG13, são fundamentais para montagem de ribossomos, homeostase da organela e controle de qualidade de proteínas (WANG et al, 2019).

## 2.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

A classificação clínica das PEH, proposta por HARDING em 1983, as divide em dois subgrupos:

- Formas puras, nas quais as alterações neurológicas limitam-se a espasticidade e fraqueza de membros inferiores e redução leve da sensibilidade vibratória distal, associado a leve comprometimento de esfíncter urinário.

- Formas complicadas, nas quais ocorrem, além dos achados descritos nas formas puras, manifestações clínicas adicionais como comprometimento cognitivo, ataxia, neuropatia periférica, disartria, parkinsonismo, entre outras.

Formas puras ocorrem com maior frequência nos subtipos autossômicos dominantes, enquanto as formas complicadas são mais frequentes nos demais padrões de herança genética.

## 2.5 ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN et al, 1975) é uma ferramenta de triagem utilizada para avaliar a função cognitiva em adultos. Ele aborda diferentes áreas cognitivas, como orientação temporal e espacial, memória, atenção e habilidades linguísticas. O teste é composto por uma série de perguntas e tarefas simples que permitem ao examinador avaliar a capacidade do indivíduo de realizar atividades cognitivas básicas. Formas complexas das paraplegias espásticas podem apresentar alteração cognitiva importante. O teste tem pontuação entre 0 e 30, com pontuação de corte para alteração cognitiva que variam conforme a escolaridade do indivíduo avaliado, bem como a realidade social daquele país. No Brasil, um estudo utilizado como referência para ponto de corte é o de Brucki e colaboradores em 2003. A escala está disponível no ANEXO 2.

A escala de classificação de paraplegias espásticas (*Spastic Paraplegia Rating Scale* – SPRS) foi desenvolvida pelo consórcio europeu *German Network for Hereditary Movement Disorders* (GeNeMove) (SCHULE et al, 2006) e avalia o comprometimento funcional, concentrando-se nos principais aspectos das paraplegias espásticas puras, como redução de força, espasticidade, contraturas, dor, continência vesical e intestinal. Este instrumento é de fácil utilização na clínica, e demonstrou boa confiabilidade e validade como medida da gravidade da doença, sendo útil tanto para avaliação clínica de acompanhamento destes pacientes quanto para avaliação de desfecho em estudos clínicos. Consiste na avaliação de 13 itens, com pontuação entre 0-52, com maior gravidade conforme valores maiores. A escala completa está disponível no ANEXO 3.

Considerando que a espasticidade é uma das principais manifestações clínicas da doença e pode agregar importante limitação física, o grupo de estudos europeu em ataxias e paraplegias espásticas *EUROSPA* desenvolveu uma escala chamada SPATAX-EUROSPA (DURR et al, 2013) para avaliar a incapacidade funcional decorrente da espasticidade, sendo útil para a avaliação de seguimento destes indivíduos bem como avaliação de desfecho em estudos clínicos. A

pontuação varia de 0 (sem incapacidade) até 7 (confinado ao leito). Disponível no ANEXO 4.

O Índice de Barthel Modificado (IBM) é uma ferramenta utilizada para avaliar a capacidade funcional de uma pessoa em atividades de vida diária. Ele avalia a independência do indivíduo em tarefas como higiene pessoal, alimentação, vestir-se, uso do banheiro, locomoção e controle de intestino e bexiga. O IBM adiciona novos itens e ajusta a pontuação para refletir a independência do indivíduo em atividades cotidianas, em comparação com o original (SHAH et al, 1989). Desenvolvimento inicialmente para avaliação de independência após acidente vascular cerebral, atualmente é utilizado para a avaliação de independência funcional em diversas doenças neurológicas e mesmo outras patologias. Ele é frequentemente utilizado em ambientes clínicos e de pesquisa para medir a progressão ou regressão da capacidade funcional em pessoas com condições médicas crônicas, incapacidades ou lesões. Sua importância clínica advém justamente da capacidade de avaliação de situações do cotidiano, podendo estimar o nível de dependência do indivíduo. Indivíduos com pontuação de 100 são considerados independentes, já aqueles com pontuação inferior a 25 apresentam dependência total para atividades diárias, pontuações intermediárias conferem níveis variados de dependência conforme a atividade com prejuízo (ANEXO 5).

## 2.6 PADRÃO DE HERANÇA GENÉTICA

### 2.6.1 Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Dominantes (PEH-AD)

A PEH-AD é uma forma de herança altamente prevalente, afetando 75-80% dos casos registrados, tendo o fenótipo SPG4 como o mais comum, sendo registrado em até 60% dos casos conforme a região. A idade média dos pacientes ao se manifestar é de 31,7 anos, com relatos até acima de 70 anos. O segundo fenótipo mais prevalente, constituindo 10% dos casos registrados, é SPG3A, com quadro clínico em sua maioria composto pela forma pura e com início dos sintomas antes dos 10 anos de idade (FRANÇA et al, 2013; LOUREIRO et al, 2013).

### 2.6.2 Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Recessivas (PEH-AR)

Subgrupo que apresenta maior heterogeneidade clínica além de ser o mais numeroso. Muitas formas costumam ter apresentação mais rara, podendo ser vista de maneira restrita em uma família ou apenas um indivíduo. Menos de 30% dos casos correspondem a formas recessivas, havendo aumento desta porção em regiões com maior índice de consanguinidade. Subtipo mais prevalente é o SPG11, sendo encontrado em torno de 8% dos casos com apresentação geralmente entre 4 a 36 anos de idade (RUANO et al, 2014; SUERO et al, 2021).

### 2.6.3 Paraplegias Espásticas Hereditárias Ligadas ao Cromossomo X (PEH-X)

Cerca de 1-2% dos casos clínicos ditos esporádicos (sem outros familiares acometidos) apresentam padrão de herança ligado ao X. Este subgrupo apresenta fenótipos tanto puros quanto complicados, ocorrendo demência, ataxia, retinopatia, ictiose e epilepsia. Quatro *loci* foram documentados até o momento (MACEDO-SOUZ et al, 2008; MEYYAZHAGAN et al, 2022).

### 2.6.4 Paraplegias Espásticas Hereditárias com Herança Mitocondrial

Representam o subgrupo mais raro das PEHs, afetando <1% dos casos. Formas complicadas com características de doenças mitocondriais, como retardo mental, neuropatia periférica, surdez neurosensorial, ataxia. Atualmente apresenta quatro genes descritos (FINSTERER et al, 2012; MURALA et al, 2021).

## 2.7 SUBTIPOS IDENTIFICADOS NESTA PESQUISA

### 2.7.1 SPG4 (OMIM #182601)

A paraplegia espástica tipo 4 é uma PEH-AD resultante de mutações heterozigóticas no gene *SPAST* (localizado no cromossomo 2p22.3), codificando a espastina, um membro da família de proteínas ATPase-microtúbulo-separadoras envolvidas no tráfego de membranas, motilidade intracelular, biogênese de organelas, proteólise, dobramento de proteínas, tubulação e fissão endossômicas. Mais de 300 mutações foram descritas, incluindo deleções parciais, sendo que todas elas atuam por um mecanismo de perda de função da espastina (haploinsuficiência).

Representa a causa mais comum de PEH, responsável por aproximadamente 40% das PEH-AD e cerca de 20% dos casos ditos esporádicos (FRANÇA et al, 2013; LO GIUDICE et al, 2014).

Apesar de sua heterogeneidade clínica, penetração reduzida e variabilidade intrafamiliar, a maioria dos casos se apresenta como início adulto ou juvenil de paraparesia espástica pura com distúrbios esfínterianos (principalmente urinários), pé cavo e disartria espástica leve. Fenômeno de antecipação genética e apresentações de início muito precoce e tardio foram raramente descritas. Formas complicadas também foram descritas, incluindo nistagmo, tremor de cabeça, declínio cognitivo tardio com disfunção executiva, retardo mental, depressão, psicose e distúrbios comportamentais. A neuropatia periférica é virtualmente ausente, também apontando para outros diagnósticos diferenciais (SPG31, SPG3A, SPG10). Estudos de neuroimagem geralmente não mostram anormalidades (LOUREIRO et al, 2013; SHRIBMAN et al, 2019).

#### 2.7.2 SPG7 (OMIM #607259)

Paraplegia espástica tipo 7 é uma PEH-AR (raramente ocorrendo de forma AD) que resulta de mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas do gene *SPG7* (ou *PGN*), localizado no cromossomo 16q24.3. A proteína codificada é a paraplegina, envolvida nos processos de degradação de proteínas e regulação da montagem de ribossomos nas mitocôndrias. Representa a segunda causa mais frequente de PEH-AR, havendo sido descrita globalmente. Apresentação clínica variada com início na vida adulta, disartria, pé cavo, alterações esfínterianas, ataxia, oftalmoplegia, podendo ocorrer ainda na forma pura. Estudos de neuroimagem podem revelar atrofia cerebelar e lesões na substância branca cerebral (ARNOLDI et al, 2008).

#### 2.7.3 SPG11 (OMIM #604360)

A paraplegia espástica tipo 11 é uma forma de PEH-AR complicada resultante de mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene *SPG11* (localizado no cromossomo 15q21.1), que codifica a proteína espatacsina, envolvida no crescimento axonal neuronal, função e tráfego de carga intracelular. É

o principal protótipo de PEH-AR com corpo caloso fino (até 40% de todos os casos). Início ocorre na adolescência ou vida adulta, com manifestação clínica variada além da paraparesia espástica e alterações urinárias, podendo ocorrer ataxia cerebelar, retardo mental, parkinsonismo, neuropatia periférica, declínio cognitivo, amiotrofia distal, pés cavos, disfagia e redução da acuidade visual devido a degeneração macular pigmentada. Estudos de neuroimagem revelam o típico sinal de orelhas de lince, corpo caloso marcadamente fino (principalmente na porção rostral), dilatação ventricular leve, atrofia cortical e alterações leves simétricas na matéria branca periventricular (ANHEIM et al, 2009; DUAN et al, 2023).

#### 2.7.4 SPG35 (OMIM #312319)

A paraplegia espástica tipo 35 é uma PEH-AR resultante de mutações homozigóticas no gene *FA2H* (localizado no cromossomo 16q23.1), que codifica a ácido graxo 2-hidroxilase, envolvida com a hidroxilação na posição 2 da cadeia N-acetil do resíduo de ceramida de esfingolípídios, responsável pela manutenção a longo prazo da mielina. Inicia-se caracteristicamente na infância e é caracterizado por disartria progressiva, declínio cognitivo leve e ataxia cerebelar. Outros sinais neurológicos também podem ser observados, como distonia, atrofia óptica, convulsões, estrabismo, nistagmo e raramente oftalmoplegia externa. Estudos de neuroimagem revelam um padrão complexo, incluindo lesões hiperintensas difusas na substância branca periventricular (e às vezes subcortical) dos lobos parietal e occipital, corpo caloso fino e acúmulo de ferro no globo pálido. As mutações no gene *FA2H* são encontradas em outras doenças como a leucodistrofia com paraparesia espástica e distonia e a neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro (do inglês *neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA*). Tais distúrbios são conhecidos como neurodegeneração associada à hidroxilação de ácidos graxos (do inglês *fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration, FAHN*) (LO GIUDICE et al, 2014; GERMAN et al, 2023).

#### 2.7.5 SPG76 (OMIM #616907)

Paraplegia espástica tipo 76 é uma PEH-AR caracterizada por início em adultos jovens de paraparesia espástica progressiva, com envolvimento de membros

superiores, deformidades em pés e disartria, sem prejuízo cognitivo. Mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene *CAPN1* (localizado no cromossomo 11q13) são responsáveis pelo quadro clínico. Estudos em modelos animais determinaram que a ausência deste gene é responsável pela perda do padrão neuronal e neurodegeneração (GAN-OR et al, 2016).

#### 2.7.6 SPG78 (OMIM #617225)

A paraplegia espástica tipo 78 é uma PEH-AR de início na vida adulta caracterizada por paraparesia espástica associada a sinais cerebelares, como disartria e ataxia e distúrbios oculomotores. A imagem cerebral demonstra atrofia cerebelar. Alguns pacientes podem ter comprometimento cognitivo. O fenótipo é altamente variável (MEYYAZHAGAN et al, 2022).

A mutação bialélica no gene *ATP13A2* (localizado no cromossomo 1p36) também causa a síndrome de Kufor-Rakeb, um distúrbio neurodegenerativo com características sobrepostas a SPG78, porém com início mais precoce e parkinsonismo proeminente (ESTRADA-CUZCANO et al, 2017).

#### 2.7.7 Síndrome de Aicardi-Goutières tipo 2 (OMIM #610181)

A síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) é uma encefalopatia de início precoce de herança autossômica recessiva caracterizada pela calcificação dos gânglios da base, linfocitose crônica do líquido cefalorraquidiano e investigações sorológicas negativas para infecções pré-natais comuns. A disfunção neurológica grave torna-se clinicamente aparente na infância e se manifesta como microcefalia progressiva, espasticidade, postura distônica, retardo psicomotor profundo e frequentemente o óbito ocorre na primeira infância, porém quadros brandos podem ocorrer, com manutenção da deambulação ao longo da infância e início de sintomas por volta dos 2 anos de idade. Não é classificada como PEH, porém dependendo da sua forma clínica pode ser um diagnóstico diferencial nas apresentações complicadas (ALI et al, 2005; CROW, 2016).

Origina-se devido a mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene *RNASEH2B*, localizado no cromossomo 13q14 (ALI et al, 2005).

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), parecer número 4.831.088, e registrado sob o CAAE 47747521.0.0000.0096, e está em acordo com os princípios da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013). Os participantes assinaram voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após explicação detalhada.

#### **3.2 DELINEAMENTO**

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, transversal com período de avaliação dos pacientes entre janeiro de 2017 a janeiro de 2023.

#### **3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**

O estudo foi conduzido no Ambulatório de Neurologia (Distúrbios do Movimento/Ataxias) localizado no SAM 25, 6º andar do Anexo B do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) entre janeiro de 2017 a janeiro de 2023.

#### **3.4 CASUÍSTICA**

##### **3.4.1 Critérios de seleção da amostra**

Foram identificados 96 pacientes catalogados como portadores paraplegia espástica hereditária na base de dados do Ambulatório de Distúrbios do Movimento/Ataxias do CHC-UFPR e avaliados para elegibilidade de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

#### 3.4.1.1 Critérios de inclusão:

- a) Pacientes com diagnóstico de Paraplegia Espástica Hereditária confirmado por teste genético.
- b) Pacientes com diagnóstico clínico de Paraplegia Espástica Hereditária aguardando resultado de teste genético (solicitado previamente conforme indicação clínica).

#### 3.4.1.2 Critérios de exclusão:

- a) Ausência de confirmação clínica de Paraplegia Espástica Hereditária;
- b) Pacientes com diagnósticos confirmados de doenças neuro-infecciosas que assumem diagnóstico diferencial com as PEHs (eg. Paraparesia espástica tropical pelo vírus HTLV, sífilis e HIV);
- c) Indivíduos com idade inferior a 18 anos no momento da avaliação.

### 3.5 DADOS PESQUISADOS

#### 3.5.1 Avaliação clínica

Constituída por dados coletados em anamnese, exame físico geral, exame neurológico, avaliação de gravidade da patologia e independência física (ANEXO 1).

Na anamnese foram identificados dados como: idade de início dos sintomas, sintomas relacionados, histórico familiar, presença ou ausência de consanguinidade.

No exame físico geral foram avaliados dados referentes ao sistema cardiovascular, sistema respiratório, sistema osteoarticular, sistema musculoesquelético, sistema digestório, pele e anexos e a presença de distúrbios.

No exame neurológico realizou-se rastreio de alterações cognitivas com aplicação do mini exame do estado mental (MEEM) (ANEXO 2), avaliação de nervos cranianos, força muscular, sensibilidade superficial e profunda, tônus muscular, equilíbrio estático e dinâmico e marcha.

Para avaliação de gravidade e independência motora foram utilizadas a escala de classificação de paraplegia espástica hereditária (SPRS) na sua versão

brasileira (SERVELHERE et al, 2016) (ANEXO 3), escala de incapacidade SPATAX-EUROSPA (DURR et al, 2013) (ANEXO 4) e o índice de Barthel Modificado (SHAH et al, 1989) (ANEXO 5).

### 3.5.2 Avaliação laboratorial

Foram realizadas avaliações laboratoriais de maneira individualizada, conforme a apresentação clínica de cada paciente e a hipótese diagnóstica, dentre eles dados de hemograma, função renal, bioquímica hepática, perfil lipídico, glicemia, eletrólitos, ácidos graxos de cadeia muito longa, sorologias.

Estudos de genética molecular foram solicitados conforme a indicação clínica e realizados por instituições parceiras em pesquisas junto ao Ambulatório de Distúrbios do Movimento/Ataxias do CHC-UFPR. Estudos foram realizados em três diferentes centros: no Centro de Aconselhamento e Laboratório Genetika (Prof. Dr. Salmo Raskin), localizado em Curitiba-PR; no Laboratório de Biologia Molecular do Hospital de Clínicas da UNICAMP (Prof. Dr. Marcondes C. França), Campinas-SP; e no *Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology and the National Hospital for Neurology and Neurosurgery* (Prof. Dr. Henry Houlden), Londres, Reino Unido. Foi realizado sequenciamento de todo o exoma (do inglês, *Whole exome sequencing*, WES), usando a plataforma HiSeq (Illumina), conforme protocolo recomendado pelo fabricante seguido de análise bioinformática dos genes avaliados, apresentando limitação de análise de variações de número de cópias.

Exames de avaliação genética foram realizados em 23 pacientes, com diagnóstico molecular em 21 destes.

### 3.5.3 Avaliação de neuroimagem por ressonância magnética nuclear

Pacientes realizaram exame de ressonância magnética nuclear (RMN) de crânio e/ou de coluna cervical e/ou torácica conforme avaliação clínica e hipótese diagnóstica. Realizada aquisição de sequências axial T1, axial T2, axial FLAIR, difusão e T2\* para RMN de crânio e sequências sagital T1, axial e sagital T2, sagital STIR para RMN de coluna.

### 3.6 ARMAZENAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados eletronicamente conforme Resolução CFM Nº 1.821/2007 (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2007) e a Resolução CFM Nº 2.218/2018 (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2018), sendo assegurada a proteção aos dados pessoais dos participantes conforme legislação em vigor (BRASIL, 2018).

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

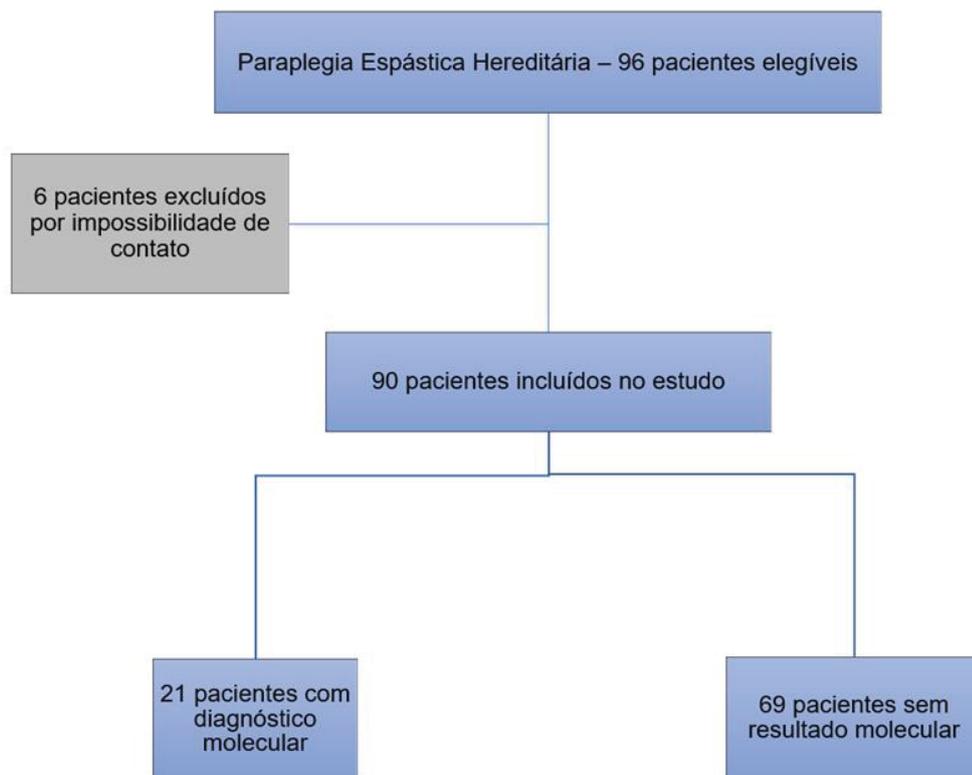
As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas e comparadas através do teste de qui-quadrado e teste Z de duas proporções. As variáveis contínuas foram testadas quanto à distribuição de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal e foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney ou teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância foi definido em  $p < 0,05$  (5%).

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio dos softwares SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp. SPSS Statistics para Windows, Versão 28.0. Armonk, NY) e Microsoft Excel Office 2010 para Windows.

## 4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2017 e janeiro de 2023 foram identificados 96 pacientes com características clínicas de paraplegia espástica e possibilidade de inclusão no estudo. Destes, 6 pacientes foram excluídos devido a óbito e impossibilidade de avaliação clínica. De tal maneira, restaram 90 pacientes que foram incluídos na pesquisa (FIGURA 2).

FIGURA 2 – Fluxograma de seleção da amostra



FONTE: O autor (2023).

Na TABELA 1 e na TABELA 2 encontram-se os dados clínicos e demográficos da população em estudo. Não houve diferença significativa na prevalência em relação ao sexo biológico. A idade de início do quadro clínico foi ampla, com maior percentual ocorrendo antes dos 40 anos de idade. Tempo de duração dos sintomas apresentou grande variação, sendo o maior valor registrado em um paciente com herança genética autossômica recessiva.

TABELA 1 – Características demográficas da população

		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>p-valor</b>
Idade Início Categorizada	0-18 anos	34	37,8%	0,290
	19-40 anos	41	45,6%	Ref.
	41-60 anos	14	15,6%	<b>&lt;0,001</b>
	>60 anos	1	1,1%	<b>&lt;0,001</b>
Sexo	Feminino	40	44,4%	0,136
	Masculino	50	55,6%	

FONTE: O autor (2023).

TABELA 2 – Características cronológicas da população

<b>Idade (anos)</b>	<b>Mínima</b>	<b>18</b>
	<b>Máxima</b>	<b>67</b>
	<b>Média (±DP)</b>	<b>44 (±14,5)</b>
<b>Idade de início (anos)</b>	Mínima	0
	Máxima	63
	Média (±DP)	23,3 (±15,5)
<b>Tempo de doença</b>	Mínimo	1
	Máximo	61
	Média (±DP)	20,6 (±11,9)

FONTE: O autor (2023).

A TABELA 3 fornece maiores detalhes sobre a caracterização clínica da amostra, com padrão de herança genético, formas clínicas e alterações em exame de RMN. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as formas de herança genética, porém em números absolutos houve mais casos de herança dominante. A principal apresentação clínica foi a forma complicada. Todos os pacientes estudados realizaram exame de RMN cerebral, porém apenas 38 realizaram RMN medula espinhal, uma vez que os exames foram solicitados conforme quadro clínico.

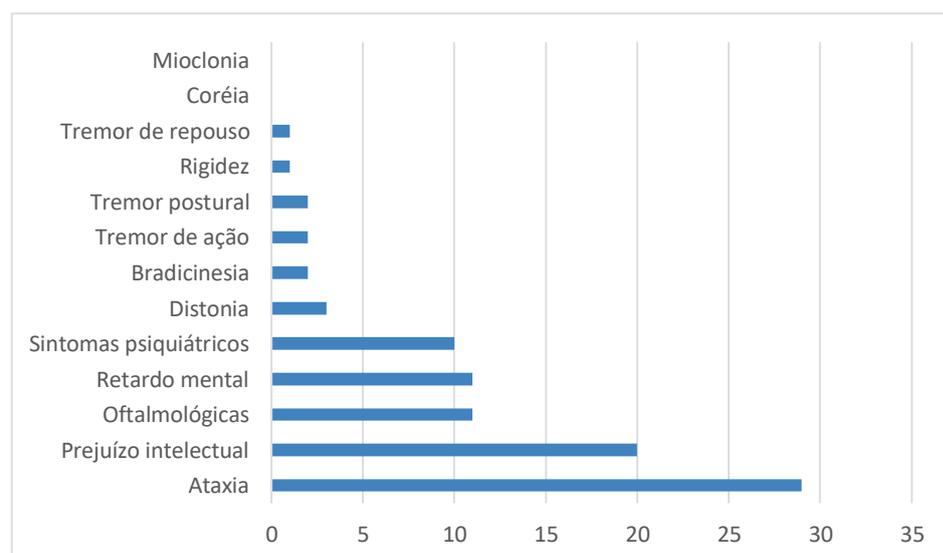
TABELA 3 – Características clínicas da população

		N	%	P-valor
<b>Herança genética</b>	Dominante	35	38,9%	Ref.
	Esporádica	25	27,8%	0,114
	Recessiva	30	33,3%	0,438
<b>Forma Clínica</b>	Complicada	51	56,7%	0,074
	Pura	39	43,3%	
<b>RMN cerebral</b>	Anormal	46	51,1%	0,766
	Normal	44	48,9%	
<b>RMN medula espinal</b>	Anormal	5	13,2%	<b>&lt;0,001</b>
	Normal	33	86,8%	

FONTE: O autor (2023).

Na forma clínica complicada, correspondente a 51 casos, foram avaliados os principais sintomas associados a paraplegia espástica e as suas respectivas prevalências na população, conforme demonstrado no GRÁFICO 1, representado em valores absolutos. As manifestações clínicas mais frequentes foram ataxia (56,9%), alterações cognitivas (39,2%) e alterações oftalmológicas (tanto de motricidade ocular quanto visuais) em 21,6%.

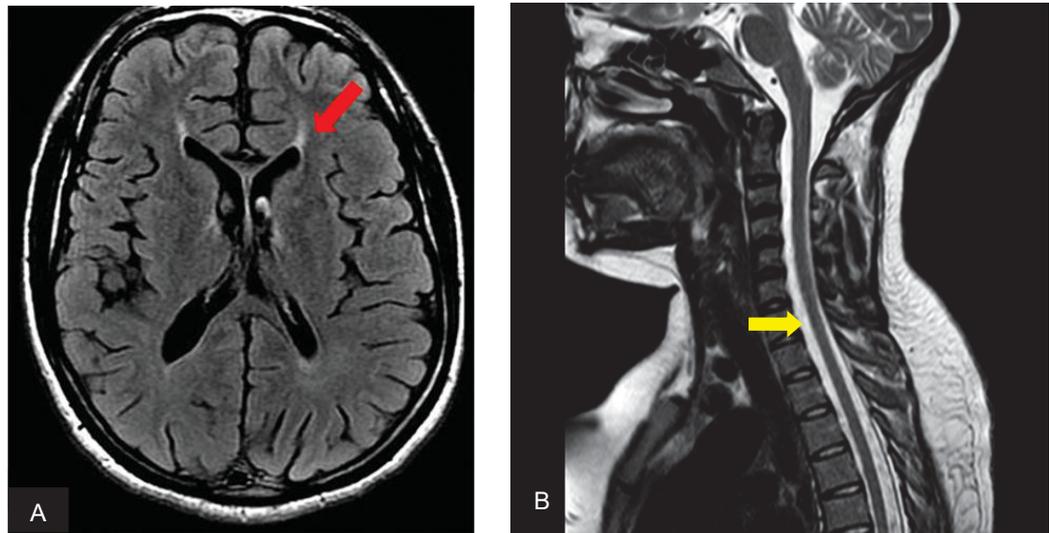
GRÁFICO 1 – Sintomas clínicos na forma complicada



FONTE: O autor (2023).

Entre as formas de herança genética comparamos características de alterações nos exames de RMN, idade de início e sexo biológico, conforme dados da TABELA 4. Idade de início ocorreu mais precocemente (abaixo de 19 anos) nas formas recessivas e início entre 19 e 40 anos nas formas dominantes. Não houve predomínio de sexo biológico entre as apresentações. A RMN medular não demonstrou alteração na maioria dos casos, enquanto a RMN cerebral demonstrou alterações principalmente nas formas recessivas e esporádicas, sendo alterações da substância branca o principal achado, como exemplo da FIGURA 3.

FIGURA 3 – A) Ressonância magnética nuclear de encéfalo na sequência FLAIR, axial, de paciente com PEH-AR. Seta vermelha evidencia hiperintensidade em substância branca periventricular, o sinal da “orelha de linco”. B) Ressonância magnética nuclear de medula na sequência T2, sagital, demonstrando leve atrofia em segmento torácico (seta amarela).



FONTE: O autor (2023).

TABELA 4 – Relação entre herança genética e características clínicas

		Dominante		Esporádica		Recessiva		P-valor
		N	%	N	%	N	%	
<b>RNM cerebral</b>	Anormal	5	14,3%	16	64,0%	25	83,3%	<b>&lt;0,001</b>
	Normal	30	85,7%	9	36,0%	5	16,7%	
<b>RNM medula espinhal</b>	Anormal	2	16,7%	2	16,7%	1	7,1%	0,704
	Normal	10	83,3%	10	83%	13	93%	
<b>Sexo</b>	Feminino	16	45,7%	11	44,0%	13	43,3%	0,980
	Masculino	19	54,3%	14	56,0%	17	56,7%	
<b>Idade Início</b>	0-18 anos	9	25,7%	9	36,0%	16	53,3%	<b>0,011</b>
	19-40 anos	24	68,6%	9	36,0%	8	26,7%	
	41-60 anos	2	5,7%	6	24,0%	6	20,0%	
	>60 anos	0	0,0%	1	4,0%	0	0,0%	

FONTE: O autor (2023).

Alterações nos exames de RMN, idade de início e sexo biológico foram comparadas entre as formas clínicas pura e complicada, conforme TABELA 5. Alterações na RMN cerebral ocorreram principalmente nas formas complicadas, assim como a idade de início mais precoce também foi mais frequente nesta forma.

TABELA 5 – Relação entre as formas clínicas e características clínicas

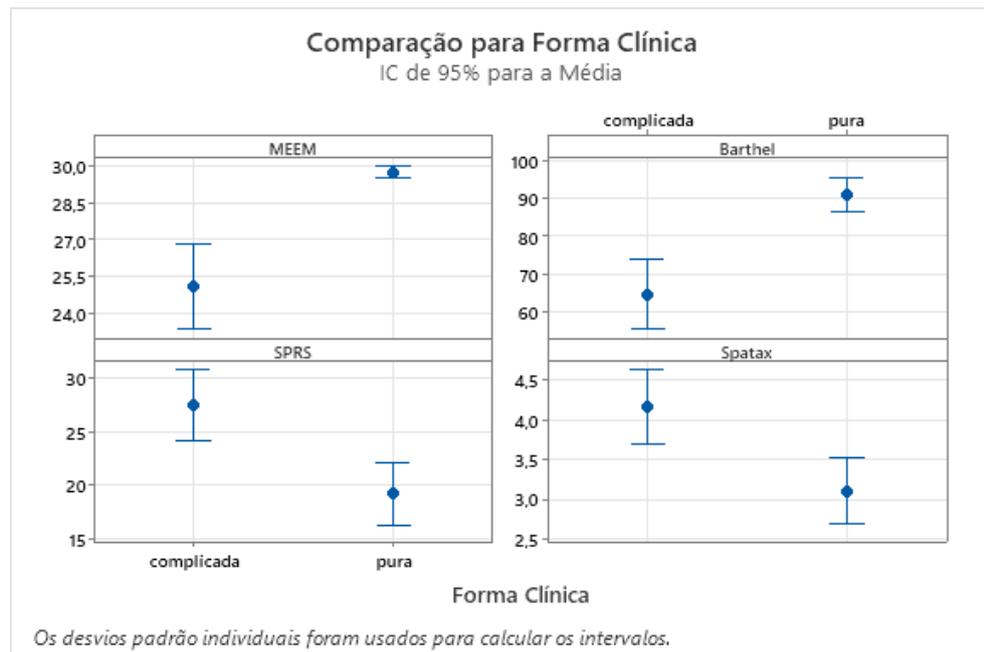
		Complicada		Pura		P-valor
		N	%	N	%	
<b>RMN Cerebral</b>	Anormal	40	78,4%	6	15,4%	<b>&lt;0,001</b>
	Normal	11	21,6%	33	84,6%	
<b>RMN Medula Espinhal</b>	Anormal	4	20,0%	1	5,6%	0,174
	Normal	16	80,0%	17	94,4%	
<b>Sexo</b>	Feminino	24	47,1%	16	41,0%	0,568
	Masculino	27	52,9%	23	59,0%	
<b>Idade Início</b>	0-18 anos	23	45,1%	11	28,2%	0,140
	19-40 anos	18	35,3%	23	59,0%	
	41-60 anos	9	17,6%	5	12,8%	
	>60 anos	1	2,0%	0	0,0%	

FONTE: O autor (2023).

Avaliamos a gravidade da apresentação entre as formas clínicas pura e complicada através do índice de Barthel para avaliação de independência funcional (valores entre 0 – dependência total, até 100 – independente), graduação da PEH com o uso da SPRS (valores entre 0 – sem sintomas, até 52 – acamado), grau de espasticidade e dependência para deambular com SPATAX-EUROSPA (valores entre 0 – sem espasticidade, até 7 – acamado) e alteração cognitiva com o MEEM (valor máximo de 30), conforme achados no GRÁFICO 2. Os casos com forma

complicada apresentaram maior comprometimento cognitivo, maior dependência funcional, maior gravidade do quadro clínico e maior espasticidade com dependência de dispositivos para deambulação (valores na escala SPATAX-EUROSPA acima de 3 indicam necessidade do uso de dispositivos para deambulação), com valores estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

GRÁFICO 2 – Comparação de critérios de gravidade entre as formas clínicas

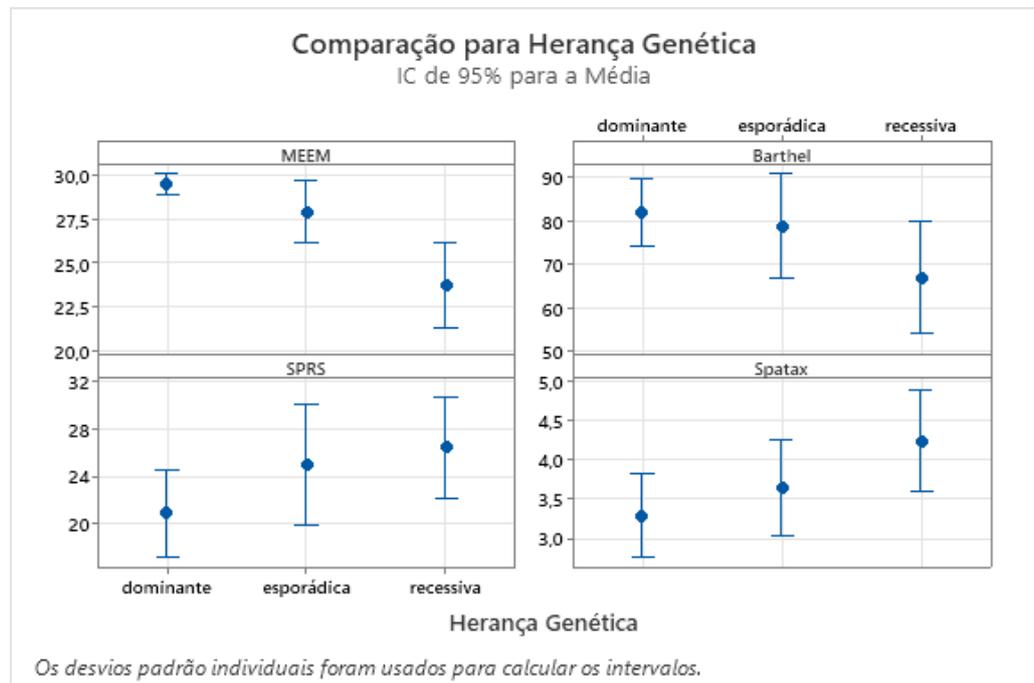


FONTE: O autor (2023).

IC: Intervalo de confiança

As variáveis de gravidade avaliadas acima foram então comparadas conforme o padrão de herança genética conforme demonstrado no GRÁFICO 3. Houve diferença estatisticamente significativa nos escores de MEEM, sendo mais altos nas formas AD. Índices da SPATAX-EUROSPA foram mais altos nas formas AR em comparação com as outras.

GRÁFICO 3 – Comparação de critérios de gravidade entre herança genética



FONTE: O autor (2023).

IC: Intervalo de confiança

Dentre os 90 pacientes avaliados, foi realizada avaliação molecular em 23 indivíduos e obteve-se o diagnóstico genético em 21 destes casos através de sequenciamento completo do exoma (WES). As características clínicas desta parcela da amostra estão descritas na TABELA 6. SPG4 foi o subtipo mais comum identificado. A forma clínica pura ocorreu com maior frequência. Casos esporádicos foram menos frequentes. A idade de início dos sintomas ocorreu principalmente antes dos 40 anos.

TABELA 6 – Características clínicas em amostra com diagnóstico genético

		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>P-valor</b>
<b>Forma Clínica</b>	Complicada	9	42,9%	0,355
	Pura	12	57,1%	
<b>Genótipo</b>	SPG 4	11	52,4%	Ref.
	SPG 7	3	14,3%	<b>0,009</b>
	AICARDI-GOUTIÈRES TIPO 2	2	9,5%	<b>0,003</b>
	SPG 76	2	9,5%	<b>0,003</b>
	SPG 11	1	4,8%	<b>&lt;0,001</b>
	SPG 35	1	4,8%	<b>&lt;0,001</b>
	SPG 78	1	4,8%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Genótipo (Agrupado)</b>	Outras	10	47,6%	0,758
	SPG 4	11	52,4%	
<b>Herança Genética</b>	Dominante	11	52,4%	Ref.
	Recessiva	8	38,1%	0,352
	Esporádica	2	9,5%	<b>0,003</b>
<b>Idade Início (Faixa)</b>	0-18 anos	8	38,1%	0,753
	19-40 anos	9	42,9%	Ref.
	41-60 anos	3	14,3%	<b>0,040</b>
	>60 anos	1	4,8%	<b>0,004</b>
<b>RNM Cerebral</b>	Anormal	10	47,6%	0,758
	Normal	11	52,4%	
<b>Sexo</b>	Feminino	11	52,4%	0,758
	Masculino	10	47,6%	

FONTE: O autor (2023).

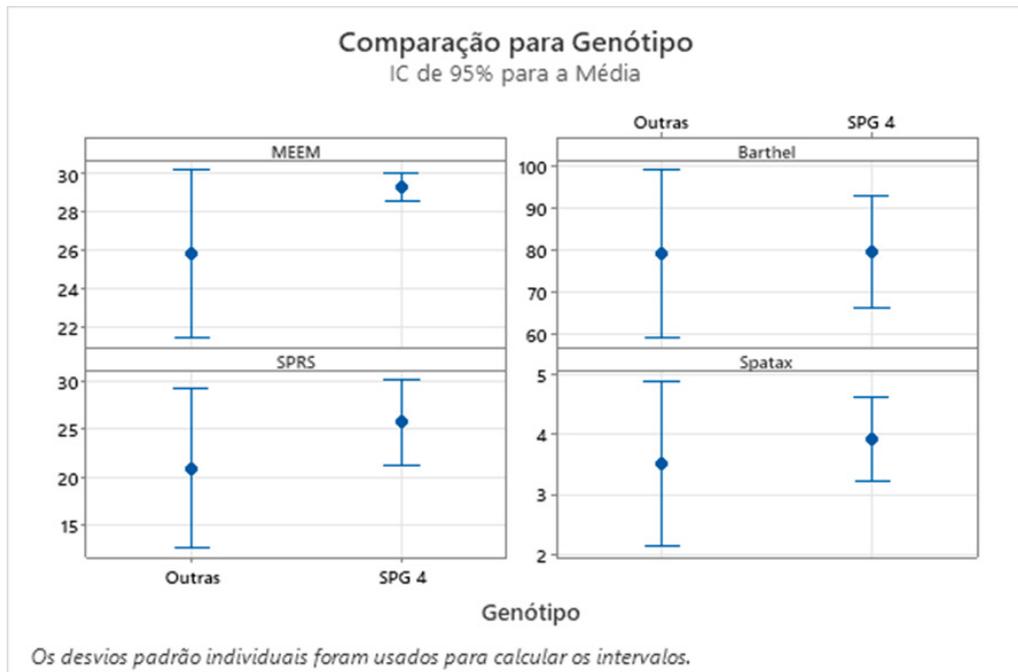
Pelo fato do subtipo SPG4 ter sido o principal encontrado e a sua apresentação clínica ser da forma pura, comparamos a SPG 4 com os demais subtipos identificados conforme critérios clínicos e de gravidade conforme dados presentes na TABELA 7 e no GRÁFICO 4. Todos os casos de SPG 4 apresentaram herança genética autossômica dominante e forma clínica pura. Todos os casos de SPG4 apresentaram RMN cerebral normal, enquanto os demais genótipos apresentaram alterações patológicas no exame, sendo a principal as lesões de substância branca. Não foram observadas diferenças significativas quanto a gravidade decorrente dos sintomas da PEH entre a SPG 4 e os demais subtipos.

TABELA 7 – Características clínicas em amostra com diagnóstico genético

		Outras		SPG 4		P-valor
		N	%	N	%	
Forma Clínica	Complicada	9	90%	0	0%	<0,001
	Pura	1	10%	11	100%	
RNM Cerebral	Anormal	10	100%	0	0%	<0,001
	Normal	0	0%	11	100%	
Sexo	Feminino	5	50%	6	54,5%	0,330
	Masculino	5	50%	5	45,5%	
Herança Genética	Dominante	0	0%	11	100%	<0,001
	Esporádica	2	20%	0	0%	
	Recessiva	8	80%	0	0%	
Idade Início	0-18 anos	3	30%	5	45,5%	0,140
	19-40 anos	3	30%	6	54,5%	
	41-60 anos	3	30%	0	0%	
	>60 anos	1	10%	0	0%	

FONTE: O autor (2023).

GRÁFICO 4 – Comparação de critérios de gravidade entre SPG4 e demais subtipo



FONTE: O autor (2023).  
IC: Intervalo de confiança

## 5 DISCUSSÃO

Na presente pesquisa, a apresentação clínica foi semelhante entre os sexos feminino e masculino e a idade de início da apresentação dos sintomas foi principalmente abaixo dos 40 anos. Tais resultados vão de encontro com a literatura vigente, na qual a patologia não apresenta predileção pelo sexo e a idade de início costuma ser mais precoce, com a maioria dos casos iniciando até a terceira década de vida (COUTINHO et al, 2013; RUANO et al, 2014; SUERO, et al, 2021).

A apresentação clínica mais frequente foi a forma complicada com 51% dos casos. Nestes, as principais manifestações clínicas além da paraparesia espástica foram a ataxia, alterações oftalmológicas e comprometimento cognitivo. Em países europeus e da América do Norte a principal forma descrita é a pura, responsável por cerca de 60% dos casos, sendo a forma complicada encontrada em torno de 35% dos pacientes com principal manifestação sendo a disartria seguida pela ataxia (HELLBERG et al, 2019; ERICHSEN et al, 2009; SUERO et al, 2021; CHRESTIAN et al, 2016; BELL et al, 2023).

Neste estudo a principal forma de herança genética identificada foi a PEH-AD, responsável por 38,9% dos casos. Na literatura atual identificamos esta forma como a mais comum, sendo responsável por até 80% dos casos em estudos europeus (SUERO et al, 2021; RUANO et al, 2014) e em estudos asiáticos (LU et al, 2018; DU et al, 2022). Estudos em países africanos e do Oriente Médio (MAHUNGU et al, 2023; GHASEMI et al, 2023) apresenta porcentagens menores, com cerca de 40% dos casos sendo PEH-AD. Outrossim, casos de PEH-AR ocorreram em 33,3% e esporádicos em 27,8%. Formas recessivas ocorrem com maior frequência em regiões do mundo com maior consanguinidade, como em países do Oriente Médio, África, taxas intermediárias na América Latina e menores na Europa e América do Norte (BITTLES et al, 2009; BOUKHRIS et al, 2009; LO GIUDICE et al, 2014; KOZUKI et al, 2015). Consanguinidade foi vista em 14 casos, destes 9 eram formas recessivas. Casos esporádicos, ou seja, sem recorrência familiar, podem resultar de diversos fatores, como o tipo de mutação responsável, óbito precoce de familiares eventualmente portadores da doença, casos de desconhecimento do passado biológico (como na adoção e no abandono), mutações *de novo*, entre outros fatores. Dados ao redor do mundo diferem quanto a estas porcentagens, ocorrendo em

menor proporção em países desenvolvidos comparativamente a países emergentes (DIARRA et al, 2023; ELSAYED et al, 2021; CUI et al, 2020).

Formas recessivas e esporádicas apresentaram com maior frequência alterações na RMN cerebral, principalmente com alterações da substância branca. Alguns subtipos apresentam alterações específicas nessa região, como lesões com características ovaladas e periventriculares, como no caso da SPG11 e outras formas recessivas (CHOJDAK-LUKASIEWICZ et al, 2023; DU et al, 2022; RATTAY et al, 2022). A presença de determinados achados nos exames de neuroimagem, como alteração periventricular de substância branca conhecida como “orelhas de linco”, associada a aspectos clínicos e padrão de herança genética pode sugerir alguns subtipos mais específicos de PEH, como a SPG11 (INNES et al, 2022; STICHELE et al, 2022; DUAN et al, 2023). É esperado que alguns subtipos de PEH apresentem alterações na RMN medula espinhal, principalmente com sinais de afilamento medular em determinado nível, mais comumente na região torácica. Tais achados em exames de neuroimagem não são característicos de apenas um subtipo, podendo ocorrer em várias formas (HOURANI et al, 2009; DA GRAÇA et al, 2019).

Quanto à gravidade da apresentação clínica, as formas complicadas apresentaram maior alteração cognitiva, maior dependência para atividades diárias, maior pontuação na SPRS e maior espasticidade com prejuízo na deambulação devido a escores superiores a 3 na escala SPATAX-EUROSPA (necessidade de apoio para deambulação) com valores estatisticamente significativos. Por apresentarem sintomatologia heterogênea, formas complicadas acabam tendo pior performance em avaliações de capacidade funcional (AWUAH et al, 2024). Um dos principais sintomas destas formas é o comprometimento cognitivo, que pode se manifestar desde dificuldade de aprendizado, atraso mental, até quadros mais graves com demência franca. O prejuízo geralmente ocorre concomitantemente ao quadro motor, colaborando com a incapacidade física do indivíduo (SCHULE et al, 2006; CHRESTIAN et al, 2016; SLOW et al, 2023). A limitação física muitas vezes ocorre devido a espasticidade e redução de força nos membros inferiores, ocasionando dificuldade progressiva para deambular. Nas formas complicadas, esta incapacidade geralmente ocorre mais precoce comparativamente com as formas puras, devido ao fato de as últimas apresentarem evolução mais lenta para paraparesia espástica e conseqüentemente limitação para deambulação

(SHRIBMAN et al, 2019). Comparando-se os diferentes padrões de herança genética com critérios de gravidade, observou-se pior desempenho no MEEM nas PEH-AR, seguidas pelas esporádicas. As PEHs-AR na maioria das vezes apresentam forma clínica complicada e em nossa amostra o segundo sintoma mais prevalente nesta parcela foi o comprometimento cognitivo. Nos demais critérios, houve maior disparidade no índice SPATAX-EUROSPA entre as PEH-AD (melhores resultados) e as PEH-AR (piores resultados), indicando necessidade de apoio para deambulação de forma mais prevalente nesta última.

O diagnóstico genético foi firmado em 21 casos (23,3%) através da realização de WES. O principal genótipo encontrado foi o SPG4 (52,4%), com apresentação clínica pura em todos os casos, início dos sintomas principalmente antes dos 40 anos de idade e 100% apresentaram herança AD. Tal subtipo é tido como a forma mais comum de PEH-AD, responsável por cerca de 40% dos casos (LO GIUDICE et al, 2014; DE SOUZA et al, 2016). Em nossa realidade, estudo anterior revelou percentual de 35% com diagnóstico de SPG4 (FRANÇA et al, 2014). A evolução costuma ser lenta, com a incapacidade sendo adquirida de modo gradual.

Outros subtipos diagnosticados foram as PEH-AR SPG7, SPG11, SPG76 e SPG35, todos com alterações cognitivas de grau variado. Caracteristicamente, a SPG11 é a PEH-AR mais comum, geralmente ocorrendo em mais de 15% dos casos. Sua apresentação clínica mais comumente é complicada, com comprometimento cognitivo, sintomas extrapiramidais e alterações de neuroimagem como afilamento de corpo caloso. Vários padrões diferentes de mutações já foram descritos, principalmente em populações chinesas. Neste estudo o segundo principal subtipo identificado foi a SPG7 em 14,3% dos casos, sendo que todos apresentaram ataxia com principal sintoma associado, sendo a manifestação mais frequente e muitas vezes abrindo o quadro clínico. Pode haver comprometimento cognitivo e alterações visuais, sendo a atrofia óptica encontrada em alguns casos. A maior frequência de SPG7 pode ser observada em populações africanas e do Oriente Médio (MAHUNGU et al, 2023; GHASEMI et al, 2023). SPG76 pode apresentar manifestação clínica com ataxia e alteração cognitiva, além de lesões em substância branca encefálica. A SPG35 manifesta-se principalmente com comprometimento cognitivo associado e geralmente inicia em uma idade mais precoce (GERMAN et al, 2023).

Dois casos esporádicos apresentaram genótipo de SPG76 e SPG78. O primeiro foi encontrado em uma paciente do sexo feminino, com início na terceira década de vida dos sintomas, com ataxia associada, cognição preservada e alterações de substância branca discretas na RMN cerebral. Já o segundo foi identificado em um paciente do sexo masculino, com início tardio aos 63 anos de idade, apresentação proeminente de ataxia e atrofia cerebelar na RMN cerebral. Ambos não apresentaram história familiar significativa. Mutações no gene *CAPN1* são responsáveis pela SPG76, cujo quadro clínico geralmente é semelhante ao descrito neste caso (ALKHALIFA et al, 2023). A SPG78 caracteristicamente pode se manifestar com ataxia e o gene afetado, *ATP13A2/PARK9*, pode ser encontrado também em doenças oculares hereditárias e no parkinsonismo genético de início precoce síndrome de Kufor-Rakeb (ESTRADA-CUZCANO et al, 2017). Ambas ocorrem mais comumente na forma recessiva.

Em dois casos, referentes a duas irmãs, foi identificada a síndrome de Aicardi-Goutières tipo 2. Tal patologia não é considerada uma PEH, porém devido a manifestação inicial com paraparesia espástica progressiva de início muito precoce e posteriormente evoluindo com alteração cognitiva grave, sintomas extrapiramidais e dismorfismos, foi abordada inicialmente como uma PEH complicada. O diagnóstico genético mostrou se tratar da doença acima. A mutação ocorre no gene *RNASEH2B*, com herança AR (CROW, 2016). Esta condição clínica pode ser um diagnóstico diferencial importante nas PEHs complicadas, principalmente com apresentações graves e precoces.

Um caso de PEH-AR apresentou WES sem anormalidades e outro apresentou apenas uma variante de significado incerto no gene *ATXN7/SPG7*, não sendo possível o diagnóstico genético nestes dois casos. Mutações que ocorrem por variação do número de cópias (o número de cópias de um determinado gene é variável e apresenta repetição) (TOMANEK et al, 2022) e em regiões intrônicas podem não ser detectadas no sequenciamento do exoma. Outras técnicas podem ser necessárias, com avaliação de mutação específica ou de determinado gene, painéis com alterações genéticas específicas e técnicas de nova geração de sequenciamento completo do genoma (do inglês, *Whole Genome Sequencing*, WGS).

Importante limitação da pesquisa foi a ausência de realização de análise genética da maior parte da amostra, devido à dificuldade logística de envio das

amostras, dependência de instituições parceiras para os testes, custo ainda elevado para nossa realidade.

## 6 CONCLUSÕES

### 6.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Este estudo demonstrou que nesta população de pacientes com Paraplegias Espásticas Hereditárias houve grande variabilidade fenotípica, o que está de acordo com a literatura médica vigente. Não houve diferença significativa no acometimento conforme o sexo biológico e o início dos sintomas ocorreu principalmente antes dos 40 anos de idade, dado semelhante aos estudos clínicos, principalmente europeus.

As PEH-AR e as esporádicas apresentaram maior parcela de formas complicadas, com principais sintomas de ataxia e comprometimento cognitivo.

Houve maior predominância das formas dominantes, entretanto em uma proporção menor do que em estudos europeus e norte-americanos, assim como maior proporção de formas recessivas. Uma explicação poderia ser pela maior miscigenação presente em nossa população devido aos aspectos de colonização (*founder effect*) e por ainda apresentarmos taxas intermediárias de relações consanguíneas.

### 6.2 GRAVIDADE DA APRESENTAÇÃO E INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

O impacto sobre a independência física foi maior nas formas complicadas, principalmente devido aos sintomas neurológicos associados que conferem maior prejuízo para realização de tarefas diárias.

### 6.3 FENÓTIPO E GENÓTIPO

Quanto aos genótipos, o mais comum foi o SPG4, dado que vai de encontro a literatura médica atual, com herança integralmente AD e apresentação clínica pura. Em segundo lugar observou-se a SPG7 com herança AR, a qual nos estudos geralmente é a segunda principal apresentação das PEH-AR. Estes pacientes apresentaram principalmente ataxia em associação ao quadro clássico. Não houve diferença significativa nos escores de gravidade entre os genótipos ao se comparar as SPG4 com as demais, possivelmente devido ao número reduzido de casos.

Uma outra patologia foi diagnosticada através da avaliação genética, a síndrome de Aicardi-Goutières tipo 2, que devido a sua apresentação inicial ser composta por paraparesia espástica progressiva e complicada, acabou sendo selecionada para a pesquisa e mostrou-se um importante diagnóstico diferencial nas PEH de início precoce e com formas complicadas.

A maioria dos casos presente neste estudo ainda aguarda a realização da testagem genética, conforme as limitações discutidas anteriormente. A obtenção destes resultados será o foco de pesquisas futuras, o que proporcionará melhor entendimento do cenário genético das Paraplegias Espásticas Hereditárias em nossa população.

## REFERÊNCIAS

ALI, M. A second locus for Aicardi-Goutieres syndrome at chromosome 13q14-21. **Journal of Medical Genetics**, v. 43, n. 5, p. 444–450, 2005.

ALKHALIFA, A.; CHEN, S.; HASILOGLU, Z. I.; et al. White matter abnormalities in 15 subjects with SPG76. **Journal of Neurology**, v. 270, n. 12, p. 5784–5792, 2023.

ANHEIM, M.; LAGIER-TOURENNE, C.; STEVANIN, G.; et al. SPG11 spastic paraplegia. **Journal of Neurology**, v. 256, n. 1, p. 104–108, 2009.

ARNOLDI, A.; TONELLI, A.; CRIPPA, F.; et al. A clinical, genetic, and biochemical characterization of *SPG7* mutations in a large cohort of patients with hereditary spastic paraplegia. **Human Mutation**, v. 29, n. 4, p. 522–531, 2008.

AWUAH, W. A.; TAN, J. K.; SHKODINA, A. D.; et al. Hereditary spastic paraplegia: Novel insights into the pathogenesis and management. **SAGE open medicine**, v. 12, p. 20503121231221941, 2024.

BANNEAU, G.; EWENCZYK, C.; GOIZET, C. Orphanet: Hereditary spastic paraplegia. Disponível em: <[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=685&lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=685&lng=EN)>.

BELL, C. A.; KO, M. W.; MACKAY, D. D.; BURSZTYN, L. L. C. D.; GROSSMAN, S. N. Spastic Paraplegia Type 7-Associated Optic Neuropathy: A Case Series. **Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society**, 2023.

BEN HALIM, N.; BEN ALAYA BOUAFIF, N.; ROMDHANE, L.; et al. Consanguinity, endogamy, and genetic disorders in Tunisia. **Journal of Community Genetics**, v. 4, n. 2, p. 273–284, 2012.

BERTH, S. H.; LLOYD, T. E. Disruption of axonal transport in neurodegeneration. **Journal of Clinical Investigation**, v. 133, n. 11, 2023. American Society for Clinical Investigation.

BIS-BREWER, D. M.; ZÜCHNER, S. Perspectives on the Genomics of HSP Beyond Mendelian Inheritance. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 2018.

BITTLES, A. H.; BLACK, M. L. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. suppl\_1, p. 1779–1786, 2009.

BLACKSTONE, C. Cellular Pathways of Hereditary Spastic Paraplegia. **Annual Review of Neuroscience**, v. 35, n. 1, p. 25–47, 2012.

BLACKSTONE, C. Converging cellular themes for the hereditary spastic paraplegias. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 51, p. 139–146, 2018.

BOUKHRIS, A.; STEVANIN, G.; FEKI, I.; et al. Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity. **Clinical Genetics**, v. 75, n. 6, p. 527–536, 2009.

BOUTRY, M.; MORAIS, S.; STEVANIN, G. Update on the Genetics of Spastic Paraplegias. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 19, n. 4, 2019.

BRASIL. Lei Nº 13.709 de 14 de agosto de 2018.

BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, 2003.

CAO, Y.; ZHENG, H.; ZHU, Z.; et al. Clinical and Genetic Spectrum in a Large Cohort of Hereditary Spastic Paraplegia. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, 2024.

CHINTA, V.; KRISHNAN, P. A novel mutation of CAPN1 gene causing hereditary spastic Paraplegia-76. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 25, n. 3, p. 555, 2022.

CHOJDAK-ŁUKASIEWICZ, J.; SULIMA, K.; ZIMNY, A.; WALISZEWSKA-PROSÓŁ, M.; BUDREWICZ, S. Hereditary Spastic Paraplegia Type 11-Clinical, Genetic and Neuroimaging Characteristics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 24, p. 17530, 2023.

CHRESTIAN, N.; DUPRE, N.; BRISSON, J.-D.; et al. Functional Outcomes in Hereditary Spastic Paraplegia: A Prospective Cohort Study (S43.005). **Neurology**, v. 86, n. 16\_supplement, 2016.

CHRESTIAN, N.; DUPRÉ, N.; GAN-OR, Z.; et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. **Neurology Genetics**, v. 3, n. 1, p. e122, 2016.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **No Titl**Brasil, 2018. Disponível em: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2218>>

CROW, Y. Aicardi-Goutieres syndrome 2 (Concept Id: C3489724) - MedGen - NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/483677>>.

CUI, F.; SUN, L.; QIAO, J.; et al. Genetic mutation analysis of hereditary spastic paraplegia. **Medicine**, v. 99, n. 23, 2020.

DA GRAÇA, F. F.; DE REZENDE, T. J. R.; VASCONCELLOS, L. F. R.; et al. Neuroimaging in Hereditary Spastic Paraplegias: Current Use and Future Perspectives. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 2019.

DARIOS, F.; MOCHEL, F.; STEVANIN, G. Lipids in the Physiopathology of Hereditary Spastic Paraplegias. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 2020.

DE SOUZA, P. V. S.; DE REZENDE PINTO, W. B. V.; DE REZENDE BATISTELLA, G. N.; BORTHOLIN, T.; OLIVEIRA, A. S. B. Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. **The Cerebellum**, v. 16, n. 2, p. 525–551, 2016.

DELUCA, G. C.; EBERS, G. C.; ESIRI, M. M. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 30, n. 6, p. 576–584, 2004.

DIARRA, S.; COULIBALY, T.; DEMBÉLÉ, K.; et al. Hereditary spastic paraplegia in Mali: epidemiological and clinical features. **Acta Neurologica Belgica**, v. 123, n. 6, p. 2155–2165, 2023.

DU, J. Research on clinical and molecular genetics of hereditary spastic paraplegia 11 patients in China. **Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences**, v. 47, n. 12, p. 1729–1732, 2022.

DUAN, J.-Q.; LIU, H.; WU, J.-Q. Case report: Novel mutations in the SPG11 gene in a case of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with a thin corpus callosum. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 17, p. 1117617, 2023.

DURR, A.; STEVANIN, G. Downloads. Disponível em:  
<<https://spatax.wordpress.com/downloads/>>.

ELSAYED, L. E. O.; ELTAZI, I. Z.; AHMED, A. E.; STEVANIN, G. Insights into Clinical, Genetic, and Pathological Aspects of Hereditary Spastic Paraplegias: A Comprehensive Overview. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, 2021.

ERICHSEN, A. K.; KOHT, J.; STRAY-PEDERSEN, A.; ABDELNOOR, M.; TALLAKSEN, C. M. E. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. **Brain**, v. 132, n. 6, p. 1577–1588, 2009.

ERICHSEN, A. K.; SERVER, A.; LANDRØ, N. I.; SANDVIK, L.; TALLAKSEN, C. M. E. Proton magnetic resonance spectroscopy and cognition in patients with spastin mutations. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 277, n. 1-2, p. 124–129, 2009.

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**, v. 140, n. 2, p. 287–305, 2017.

FABER, I.; PEREIRA, E. R.; MARTINEZ, A. R. M.; FRANÇA JR, M.; TEIVE, H. A. G. Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 11, p. 813–818, 2017.

FABER, I.; SERVELHERE, K. R.; MARTINEZ, A. R. M.; et al. Clinical features and management of hereditary spastic paraplegia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 3, p. 219–226, 2014.

FINSTERER, J.; LÖSCHER, W.; QUASTHOFF, S.; et al. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 318, n. 1-2, p. 1–18, 2012.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

FRANÇA, M. C.; DOGINI, D. B.; D’ABREU, A.; et al. SPG4-related hereditary spastic paraplegia: frequency and mutation spectrum in Brazil. **Clinical Genetics**, v. 86, n. 2, p. 194–196, 2013.

GAN-OR, Z.; BOUSLAM, N.; BIROUK, N.; et al. Mutations in *CAPN1* Cause Autosomal-Recessive Hereditary Spastic Paraplegia. **The American Journal of Human Genetics**, v. 98, n. 5, p. 1038–1046, 2016.

GERMAN, A.; JUKIC, J.; LANER, A.; et al. Novel Homozygous *FA2H* Variant Causing the Full Spectrum of Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration (SPG35). **Genes**, v. 15, n. 1, p. 14, 2023.

GHASEMI, A.; SADR, Z.; BABANEJAD, M.; ROHANI, M.; ALAVI, A. Copy Number Variations in Hereditary Spastic Paraplegia-Related Genes: Evaluation of an Iranian Hereditary Spastic Paraplegia Cohort and Literature Review. **Molecular Syndromology**, v. 14, n. 6, p. 477–484, 2023.

GIORDANI, G. M.; DINIZ, F.; FUSSIGER, H.; et al. Clinical and molecular characterization of a large cohort of childhood onset hereditary spastic paraplegias. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 22248, 2021.

GRACIANI, Z.; SANTOS, S.; MACEDO-SOUZA, L. I.; et al. Motor and functional evaluation of patients with spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy (SPOAN). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 68, n. 1, p. 03–06, 2010.

GRUENENFELDER, F. I.; THOMSON, G.; PENDERIS, J.; EDGAR, J. M. Axon-glia interaction in the CNS: what we have learned from mouse models of Pelizaeus-Merzbacher disease. **Journal of Anatomy**, v. 219, n. 1, p. 33–43, 2011.

HARDING, A. E. CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS AND PARAPLEGIAS. **The Lancet**, v. 321, n. 8334, p. 1151–1155, 1983.

HEDERA, P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/#:~:text=Genetic%20types%20of%20hereditary%20spastic%20paraplegia%20\(HSP\).&text=Autosomal%20dominant%2C%20autosomal%20recessive%2C%20X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/#:~:text=Genetic%20types%20of%20hereditary%20spastic%20paraplegia%20(HSP).&text=Autosomal%20dominant%2C%20autosomal%20recessive%2C%20X)>.

HELLBERG, C.; ALINDER, E.; JARAJ, D.; PUSCHMANN, A. Nationwide prevalence of primary dystonia, progressive ataxia and hereditary spastic paraplegia. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 69, p. 79–84, 2019.

HOURANI, R.; EL-HAJJ, T.; BARADA, W. H.; HOURANI, M.; YAMOUT, B. I. MR Imaging Findings in Autosomal Recessive Hereditary Spastic Paraplegia. **American Journal of Neuroradiology**, v. 30, n. 5, p. 936–940, 2009.

IKEDA, A.; KUMAKI, T.; TSUYUSAKI, Y.; et al. Genetic and clinical features of pediatric-onset hereditary spastic paraplegia: a single-center study in Japan.

**Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1085228, 2023.

INNES, E. A.; GOETTI, R.; MAHANT, N.; et al. SPG11 presenting with dystonic tremor in childhood. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 99, p. 76–78, 2022.

JOUET, M.; ROSENTHAL, A.; ARMSTRONG, G.; et al. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. **Nature Genetics**, v. 7, n. 3, p. 402–407, 1994.

KNIFFIN, C. Entry - #612319 - SPASTIC PARAPLEGIA 35, AUTOSOMAL RECESSIVE, WITH OR WITHOUT NEURODEGENERATION; SPG35 - OMIM. Disponível em: <<https://www.omim.org/entry/612319>>.

KOH, K.; ISHIURA, H.; BEPPU, M.; et al. Novel mutations in the ALDH18A1 gene in complicated hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia and cognitive impairment. **Journal of Human Genetics**, v. 63, n. 9, p. 1009–1013, 2018.

KOZUKI, C. G.; STEINER, C. E. Consanguinity and Geographic Origin of Patients With Autosomal Recessive Metabolic Disorders Evaluated in a Reference Service in Campinas, Brazil. **Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening**, v. 3, p. 232640981456856, 2015.

LANGE, L. M.; GONZALEZ-LATAPI, P.; RAJALINGAM, R.; et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force – An Update. **Movement Disorders**, 2022.

LO GIUDICE, T.; LOMBARDI, F.; SANTORELLI, F. M.; KAWARAI, T.; ORLACCHIO, A. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. **Experimental Neurology**, v. 261, p. 518–539, 2014.

LOUREIRO, J. L.; BRANDÃO, E.; RUANO, L.; et al. Autosomal Dominant Spastic Paraplegias. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 4, p. 481, 2013.

LYNES, E. M.; SIMMEN, T. Urban planning of the endoplasmic reticulum (ER): How diverse mechanisms segregate the many functions of the ER. **Molecular Cell Research**, v. 1813, n. 10, p. 1893–1905, 2011.

MACEDO-SOUZA, L. I.; KOK, F.; SANTOS, S.; et al. Reevaluation of a large family defines a new locus for X-linked recessive pure spastic paraplegia (SPG34) on chromosome Xq25. **Neurogenetics**, v. 9, n. 3, p. 225–226, 2008.

MAHUNGU, A. C.; STEYN, E.; FLOUDIOTIS, N.; et al. The mutational profile in a South African cohort with inherited neuropathies and spastic paraplegia. **Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1239725, 2023.

MARTINELLO, C.; PANZA, E.; ORLACCHIO, A. Hereditary spastic paraplegias proteome: common pathways and pathogenetic mechanisms. **Expert Review of Proteomics**, v. 20, n. 7-9, p. 171–188, 2023.

MARVEL, B. M.; SMITH, L.; RIOS, J. J.; CHRISTIE, M. R. A Retrospective, Cross-Sectional Analysis of Motor Development, Cognition, and Mood in 87 Patients With Childhood-Onset Hereditary Spastic Paraplegias. **Pediatric Neurology**, v. 152, p. 93–97, 2024.

MELO, U. S.; MACEDO-SOUZA, L. I.; FIGUEIREDO, T.; et al. Overexpression of KLC2 due to a homozygous deletion in the non-coding region causes SPOAN syndrome. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 24, p. 6877–6885, 2015.

MEYYAZHAGAN, A.; BHOTLA, H. K.; PAPPUSWAMY, M.; ORLACCHIO, A. The Puzzle of Hereditary Spastic Paraplegia: From Epidemiology to Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 14, p. 7665–7665, 2022.

MORAIS, S.; RAYMOND, L.; MAIREY, M.; et al. Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraplegias. **European Journal of Human Genetics**, v. 25, n. 11, p. 1217–1228, 2017.

MURALA, S.; NAGARAJAN, E.; BOLLU, P. C. Hereditary spastic paraplegia. **Neurological Sciences**, 2021.

NOVARINO, G.; FENSTERMAKER, A. G.; ZAKI, M. S.; et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. **Science (New York, N.Y.)**, v. 343, n. 6170, p. 506–511, 2014.

NOVIS, L. E.; ALAVI, S.; PELLERIN, D.; et al. Unraveling the genetic landscape of undiagnosed cerebellar ataxia in Brazilian patients. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 119, p. 105961–105961, 2024. Elsevier BV.

OMIM, ORG. Gene Map Search - %22hereditary spastic paraplegia%22 - OMIM.

Disponível em:

<[https://www.omim.org/search?index=entry&search=%22hereditary+spastic+paraplegia%22&start=9&limit=10&retrieve=geneMap&genemap\\_exists=true](https://www.omim.org/search?index=entry&search=%22hereditary+spastic+paraplegia%22&start=9&limit=10&retrieve=geneMap&genemap_exists=true)>.

PAISAN-RUIZ, C.; DOGU, O.; YILMAZ, A.; HOULDEN, H.; SINGLETON, A. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. **Neurology**, v. 70, n. Issue 16, Part 2, p. 1384–1389, 2008.

PÉREZ-MORENO, J. J. Presynaptic endoplasmic reticulum architecture and hereditary spastic paraplegia. **Neural Regeneration Research**, v. 19, n. 3, p. 485–486, 2024.

PERIĆ, S.; MARKOVIĆ, V.; CANDAYAN, A.; et al. Phenotypic and Genetic Heterogeneity of Adult Patients with Hereditary Spastic Paraplegia from Serbia. **Cells**, v. 11, n. 18, p. 2804, 2022.

PFEFFER, G.; PYLE, A.; GRIFFIN, H.; et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. **Neurology**, v. 84, n. 11, p. 1174–1176, 2015.

RATTAY, T. W.; SCHÖLS, L.; ZELTNER, L.; et al. “Ears of the lynx” sign and thin corpus callosum on MRI in heterozygous SPG11 mutation carriers. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 11, p. 6148–6151, 2022.

RHEIN, J. H. W. FAMILY SPASTIC PARALYSIS. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 44, n. 2, p. 115, 1916.

RUANO, L.; MELO, C.; SILVA, M. C.; COUTINHO, P. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. **Neuroepidemiology**, v. 42, n. 3, p. 174–183, 2014.

SCHULE, R.; HOLLAND-LETZ, T.; KLIMPE, S.; et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): A reliable and valid measure of disease severity. **Neurology**, v. 67, n. 3, p. 430–434, 2006.

SHAH, S.; VANCLAY, F.; COOPER, B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 42, n. 8, p. 703–709, 1989.

SHRIBMAN, S.; REID, E.; CROSBY, A. H.; HOULDEN, H.; WARNER, T. T. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 12, p. 1136–1146, 2019.

SLOW, S.-F.; YEOW, D.; RUDAKS, L. I.; et al. Outcome Measures and Biomarkers for Clinical Trials in Hereditary Spastic Paraplegia: A Scoping Review. **Genes**, v. 14, n. 9, p. 1756, 2023.

STARLING, A.; ROCCO, P.; CAMBI, F.; et al. Further evidence for a fourth gene causing X-linked pure spastic paraplegia. **American Journal of Medical Genetics**, v. 111, n. 2, p. 152–156, 2002.

STICHELE, G. V.; DURR, A.; YOON, G.; et al. An integrated modelling methodology for estimating global incidence and prevalence of hereditary spastic paraplegia subtypes SPG4, SPG7, SPG11, and SPG15. **BMC Neurology**, v. 22, n. 1, 2022.

SUERO, G. O.; ABENZA ABILDÚA, M. J.; SERRANO MUNUERA, C.; et al. Epidemiology of ataxia and hereditary spastic paraplegia in Spain: A cross-sectional study. **Neurologia**, v. 38, n. 6, p. 379–386, 2023.

TESSON, C.; KOHT, J.; STEVANIN, G. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology. **Human Genetics**, v. 134, n. 6, p. 511–538, 2015.

TOMANEK, I.; GUET, C. C. Adaptation dynamics between copy-number and point mutations. **eLife**, v. 11, 2022. eLife Sciences Publications Ltd.

VERNY, C.; GUEGEN, N.; DESQUIRET, V.; et al. Hereditary spastic paraplegia-like disorder due to a mitochondrial ATP6 gene point mutation. **Mitochondrion**, v. 11, n. 1, p. 70–75, 2011.

WALUSINSKI, O. A historical approach to hereditary spastic paraplegia. **Revue Neurologique**, 2020.

WANG, C.; ZHANG, Y.-J.; XU, C.-H.; et al. The investigation of genetic and clinical features in patients with hereditary spastic paraplegia in central-Southern China. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 9, n. 5, p. e1627, 2021.

WANG, J.; ENRIQUEZ, A. S.; LI, J.; et al. MitCHAP-60 and Hereditary Spastic Paraplegia SPG-13 Arise from an Inactive hsp60 Chaperonin that Fails to Fold the ATP Synthase  $\beta$ -Subunit. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 12300, 2019.

WEI, Q.; DONG, H.-L.; PAN, L.-Y.; et al. Clinical features and genetic spectrum in Chinese patients with recessive hereditary spastic paraplegia. **Translational Neurodegeneration**, v. 8, n. 1, 2019.

WELNIARZ, Q.; DUSART, I.; ROZE, E. The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders. **Developmental Neurobiology**, v. 77, n. 7, p. 810–829, 2016.

ZHANG, F.; LIU, P.; LI, J.; CEN, Z.; LUO, W. A novel ATP13A2 variant causing complicated hereditary spastic paraplegia. **Neurological Sciences: Official Journal**

**of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 2024.**

ZHU, Z.; HOU, W.; CAO, Y.; et al. Spastic paraplegia type 76 due to novel CAPN1 mutations: three case reports with literature review. **Neurogenetics**, v. 24, n. 4, p. 243–250, 2023.

## ANEXO 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS

**Paciente:** \_\_\_\_\_  
**Registro:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_\_

### **ASPECTOS DEMOGRÁFICOS:**

1 – DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

2 – NATURALIDADE: \_\_\_\_\_

3 – PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_

4 – ETNIA: \_\_\_\_\_

5 – SEXO: \_\_\_\_\_

### **ASPECTOS CLÍNICOS:**

6 – IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS: \_\_\_\_\_

7 – IDADE DO DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

8 – ESPASTICIDADE EM MEMBROS INFERIORES (ASSINALAR UM):

LEVE            MODERADA            GRAVE            AUSENTE

9 – FRAQUEZA EM MEMBROS INFERIORES (PONTUAR CONFORME GRADUAÇÃO DE FORÇA MUSCULAR DA MRC – 0 A 5): \_\_\_\_\_

10 – SINAIS DE LIBERAÇÃO PIRAMIDAL (ASSINALAR OS PRESENTES):

\_\_\_\_\_

11 – ALTERAÇÃO VESICAL (SE SIM, CITAR QUAL): \_\_\_\_\_

12 – DIMINUIÇÃO OU AUSÊNCIA DE SENSIBILIDADE VIBRATÓRIA EM MEMBROS INFERIORES? \_\_\_\_\_

13 – DIMINUIÇÃO OU AUSÊNCIA DE SENSIBILIDADE PROPRIOCEPTIVA EM MEMBROS INFERIORES? \_\_\_\_\_

14 – OUTROS SINAIS E SINTOMAS ASSOCIADOS:

ALTERAÇÃO COGNITIVA: \_\_\_\_\_

PARKINSONISMO: \_\_\_\_\_

CORÉIA: \_\_\_\_\_

DISTONIA: \_\_\_\_\_

NEUROPATIA PERIFÉRICA: \_\_\_\_\_

ALTERAÇÃO PSIQUIÁTRICA: \_\_\_\_\_

OUTROS (CITAR): \_\_\_\_\_

15 – PROGRESSÃO DOS SINTOMAS: \_\_\_\_\_

16 – COMORBIDADES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

17 – MEDICAÇÕES DE USO CONTÍNUO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

18 – TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA A DOENÇA (SE SIM, CITAR QUAL):

\_\_\_\_\_

19 – TESTE GENÉTICO:

TESTE REALIZADO: \_\_\_\_\_

DATA DA REALIZAÇÃO: \_\_\_\_\_

ALTERAÇÃO ENCONTRADA: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2 – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

**Orientação Temporal Espacial** – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

**Registros** – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

**Atenção e cálculo** – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5

pontos. **Lembrança ou memória de evocação** – 5.a até 5.d

pontuação máxima 3 pontos. **Linguagem** – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

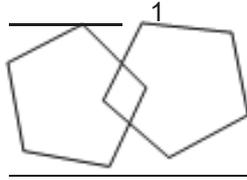
### Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento/idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Escolaridade: Analfabeto ( ) 0 à 3 anos ( ) 4 à 8 anos ( ) mais de 8 anos ( )

Avaliação em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_.

Pontuações máximas	Pontuações
<p><b>Orientação Temporal Espacial</b></p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana? 1  Dia do mês? _____ 1  Hora aproximada? __ 1</p> <p>2. Onde estamos? 1  Local? _____ 1  Instituição (casa, rua)? _____ Bairro? 1  _____ 1  Cidade? _____ Estado? 1  _____ 1  _____ 1</p>	<p><b>Linguagem</b></p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1</p>
<p><b>Registros</b></p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.  -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3</p> <p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: <b>FECHE OS OLHOS.</b> _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). <b>(Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto)</b> _____ 1</p>
<p><b>3. Atenção e cálculo</b></p> <p>Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65).  Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra <b>MUNDO</b> de trás para frente. _____ 5</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1</p> <div style="text-align: center;">  </div>
<p><b>4. Lembranças (memória de evocação)</b></p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão</p> <p>2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3</p>	

máximas

## ANEXO 3 – SPRS

### (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: 5s)
- 2: Moderadamente reduzida(10m: 10s)
- 3: Gravemente reduzida(10m: 20s)
- 4: Incapaz de andar uma distância de 10m ou tempo 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(5s para realizar a tarefa)
- 2: Moderadamente reduzida(10s para realizar a tarefa)
- 3: Gravemente reduzida(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 coxas tocam a superfície. Abdução de quadril: abdução até um ângulo  $>60^\circ$  entre as pernas é possível*
- *Extensão de joelhos: coxas e panturrilhas tocam a superfície.*
- *Extensão dorsal do tornozelo:  $> 10^\circ$  é possível. Pronação do tornozelo :  $> 10^\circ$  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 até  $50\%$  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

## ANEXO 4 – ESCORE SPATAX-EUROSPA

ESTÁGIO DE INCAPACIDADE			
	Idade		Idade
<b>0:</b> sem incapacidade		<b>4:</b> grave, caminha com apoio unilateral	
<b>1:</b> sem incapacidade, com alterações ao exame		<b>5:</b> caminha com apoio bilateral	
<b>2:</b> leve, consegue correr, caminhar ilimitado		<b>6:</b> não deambula, cadeirante	
<b>3:</b> moderado, não corre, caminhar limitado sem auxílio		<b>7:</b> confinado a cama	

## ANEXO 5 – ÍNDICE DE BARTHEL MODIFICADO

<p><b>CATEGORIA 1: HIGIENE PESSOAL</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. O paciente é incapaz de realizar higiene pessoal sendo dependente em todos os aspectos.</li> <li>2. Paciente necessita de assistência em todos os passos da higiene pessoal.</li> <li>3. Alguma assistência é necessária em um ou mais passos da higiene pessoal.</li> <li>4. Paciente é capaz de conduzir a própria higiene, mas requer mínima assistência antes e/ou depois da tarefa.</li> <li>5. Paciente pode lavar as mãos e face, limpar os dentes e barbear, pentear ou maquiar-se.</li> </ol>
<p><b>CATEGORIA 2: BANHO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Totalmente dependente para banhar-se.</li> <li>2. Requer assistência em todos os aspectos do banho.</li> <li>3. Requer assistência para transferir-se, lavar-se e/ou secar-se; incluindo a incapacidade em completar a tarefa pela condição ou doença.</li> <li>4. Requer supervisão por segurança no ajuste da temperatura da água ou na transferência.</li> <li>5. O paciente deve ser capaz de realizar todas as etapas do banho, mesmo que necessite de equipamentos, mas não necessita que alguém esteja presente.</li> </ol>
<p><b>CATEGORIA 3: ALIMENTAÇÃO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dependente em todos os aspectos e necessita ser alimentado.</li> <li>2. Pode manipular os utensílios para comer, usualmente a colher, porém necessita de assistência constante durante a refeição.</li> <li>3. Capaz de comer com supervisão. Requer assistência em tarefas associadas, como colocar leite e açúcar no chá, adicionar sal e pimenta, passar manteiga, virar o prato ou montar a mesa.</li> <li>4. Independência para se alimentar um prato previamente montado, sendo a assistência necessária para, por exemplo, cortar carne, abrir uma garrafa ou um frasco. Não é necessária a presença de outra pessoa.</li> <li>5. O paciente pode se alimentar de um prato ou bandeja quando alguém coloca os alimentos ao seu alcance. Mesmo tendo necessidade de algum equipamento de apoio, é capaz de cortar carne, servir-se de temperos, passar manteiga, etc.</li> </ol>
<p><b>CATEGORIA 4: TOILETE</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Totalmente dependente no uso do vaso sanitário.</li> <li>2. Necessita de assistência no uso do vaso sanitário.</li> <li>3. Pode necessitar de assistência para se despir ou vestir, para transferir-se para o vaso sanitário ou para lavar as mãos.</li> <li>4. Por razões de segurança, pode necessitar de supervisão no uso do sanitário. Um penico pode ser usado à noite, mas será necessária assistência para seu esvaziamento ou limpeza.</li> <li>5. O paciente é capaz de se dirigir e sair do sanitário, vestir-se ou despir-se, cuidar-se para não se sujar e pode utilizar papel higiênico sem necessidade de ajuda. Caso necessário, ele pode utilizar uma comadre ou penico, mas deve ser capaz de os esvaziar e limpar;</li> </ol>
<p><b>CATEGORIA 5: SUBIR ESCADAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. O paciente é incapaz de subir escadas.</li> <li>2. Requer assistência em todos os aspectos relacionados a subir escadas, incluindo assistência com os dispositivos auxiliares.</li> <li>3. O paciente é capaz de subir e descer, porém não consegue carregar os dispositivos, necessitando de supervisão e assistência.</li> <li>4. Geralmente, não necessita de assistência. Em alguns momentos, requer supervisão por segurança.</li> <li>5. O paciente é capaz de subir e descer, com segurança, um lance de escadas sem supervisão ou assistência mesmo quando utiliza os dispositivos.</li> </ol>

<b>CATEGORIA 6: VESTUARIO</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O paciente é dependente em todos os aspectos do vestir e incapaz de participar das atividades.</li> <li>2. O paciente é capaz de ter algum grau de participação, mas é dependente em todos os aspectos relacionados ao vestuário</li> <li>3. Necessita assistência para se vestir ou se despir.</li> <li>4. Necessita assistência mínima para abotoar, prender o soutien, fechar o zipper, amarrar sapatos, etc.</li> <li>5. O paciente é capaz de vestir-se, despir-se, amarrar os sapatos, abotoar e colocar um colete ou órtese, caso eles sejam prescritos.</li> </ol>
<b>CATEGORIA 7: CONTROLE ESFINCTERIANO (BEXIGA)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O paciente apresenta incontinência urinária.</li> <li>2. O paciente necessita de auxílio para assumir a posição apropriada e para fazer as manobras de esvaziamento.</li> <li>3. O paciente pode assumir a posição apropriada, mas não consegue realizar as manobras de esvaziamento ou limpar-se sem assistência e tem freqüentes acidentes. Requer assistência com as fraldas e outros cuidados.</li> <li>4. O paciente pode necessitar de supervisão com o uso do supositório e tem acidentes ocasionais.</li> <li>5. O paciente tem controle urinário, sem acidentes. Pode usar supositório quando necessário.</li> </ol>
<b>CATEGORIA 8: CONTROLE ESFINCTERIANO (INTESTINO)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O paciente não tem controle de esfínteres ou utiliza o cateterismo.</li> <li>2. O paciente tem incontinência, mas é capaz de assistir na aplicação de auxílios externos ou internos.</li> <li>3. O paciente fica geralmente seco ao dia, porém não à noite e necessita dos equipamentos para o esvaziamento.</li> <li>4. O paciente geralmente fica seco durante o dia e a noite, porém tem acidentes ocasionais ou necessita de assistência com o equipamento de esvaziamento.</li> <li>5. O paciente tem controle de esfínteres durante o dia e a noite e/ou é independente para realizar o esvaziamento.</li> </ol>
<b>CATEGORIA 9: DEAMBULACAO</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Totalmente dependente para deambular.</li> <li>2. Necessita da presença constante de uma ou mais pessoas durante a deambulação.</li> <li>3. Requer assistência de uma pessoa para alcançar ou manipular os dispositivos auxiliares.</li> <li>4. O paciente é independente para deambular, porém necessita de auxílio para andar 50 metros ou supervisão em situações perigosas.</li> <li>5. O paciente é capaz de colocar os braces, assumir a posição ortostática, sentar e colocar os equipamentos na posição para o uso. O paciente pode ser capaz de usar todos os tipos de dispositivos e andar 50 metros sem auxílio ou supervisão.</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>Não pontue esta categoria caso o paciente utilize cadeira de rodas</b></p>
<b>CATEGORIA 9: CADEIRA DE RODAS *</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dependente para conduzir a cadeira de rodas.</li> <li>2. O paciente consegue conduzi-la em pequenas distâncias ou em superfícies lisas, porém necessita de auxílio em todos os aspectos.</li> <li>3. Necessita da presença constante de uma pessoa e requer assistência para manipular a cadeira e transferir-se.</li> <li>4. O paciente consegue conduzir a cadeira por um tempo razoável e em solos regulares. Requer mínima assistência em espaços apertados.</li> <li>5. Paciente é independente em todas as etapas relacionadas a cadeira de rodas (manipulação de equipamentos, condução por longos percursos e transferências).</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>Não se aplica aos pacientes que deambulam.</b></p>
<b>CATEGORIA 10: TRANSFERENCIAS CADEIRA/CAMA</b>

1. Incapaz de participar da transferência. São necessárias duas pessoas para transferir o paciente com ou sem auxílio mecânico.
2. Capaz de participar, porém necessita de máxima assistência de outra pessoa em todos os aspectos da transferência.
3. Requer assistência de outra pessoa para transferir-se.
4. Requer a presença de outra pessoa, supervisionando, como medida de segurança.
5. O paciente pode, com segurança, aproximar-se da cama com a cadeira de rodas, freiar, retirar o apoio dos pés, mover-se para acama, deitar, sentar ao lado da cama, mudar a cadeira de rodas de posição, e voltar novamente para cadeira com segurança. O paciente deve ser independente em todas as fases da transferência.

<b>Interpretação do Resultado</b>	75 a 51 pontos - <b>dependência moderada</b>
100 pontos – <b>totalmente independente</b>	50 a 26 pontos – <b>dependência severa</b>
99 a 76 pontos – <b>dependência leve</b>	25 e menos pontos – <b>dependência total</b>