



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

Inês Damásio de Sá

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto  
Coorientadora: Dra. Lina Maria de Jesus Ferreira Cardoso Ramos  
Coorientador: Dr. Nuno Filipe Cardoso Pinto

Covilhã, maio de 2019



# Dedicatória

À minha avó,

Que a vida não permitiu que assistisse a esta importante fase da minha formação,

Que a vida não permitiu que me visse concluir este ciclo,

A ti querida avó.



# Agradecimentos

À participante deste estudo, dirijo um agradecimento especial, pela total disponibilidade em colaborar na investigação, pela confiança depositada e por me ter dado oportunidade de crescer como pessoa e futura profissional.

À minha orientadora, Professora Doutora Assunção Vaz Patto, por representar para mim uma fonte de admiração e incentivo, pela prontidão na orientação deste projeto, pelo entusiasmo e boa disposição, pela cordialidade e palavras sábias nos momentos certos, pela ministração de conhecimentos ao longo do meu percurso académico. Muito obrigada, sem si a realização deste trabalho não seria possível!

À minha coorientadora, Dra. Lina Ramos, pela clareza, rigor, disponibilidade e contribuição neste trabalho, particularmente com conhecimentos e vasta experiência clínica na área da genética.

Ao meu coorientador Dr. Nuno Pinto, pela prontidão, rigor, disponibilidade e contribuição neste trabalho, realização da estimulação magnética transcraniana, e por todo o apoio na interpretação dos resultados, aliado ao vasto conhecimento transmitido.

Aos meus pais, a minha sincera gratidão, por todo o apoio e incentivo, pelo amor incondicional, pela paciência, pelos valores transmitidos, pela sólida formação que recebi, por sempre acreditarem e valorizarem o meu trabalho. A vocês devo tudo o que sou!

À minha irmã, por todo o apoio e pela ligação incondicional, pela confiança e partilha, obrigada por trazeres sempre contigo uma mão cheia de simplicidade e altruísmo.

À restante família, à minha prima Joana, tios e a todos aqueles que, por acreditarem em mim me incentivam diariamente na concretização do meu sonho, que sempre foi ser médica.

Ao meu namorado, pela presença e pelo o apoio ao longo da minha formação, pela admiração e paciência, e de quem guardo todas as palavras de incentivo.

Às minhas amigas, que estiveram sempre presentes, e a quem agradeço a amizade e o carinho.

À Faculdade Ciências da Saúde, aos tutores, professores e colegas que fizeram parte do meu percurso académico e que contribuíram para a minha valorização pessoal e profissional.

***A todos, muito obrigada!***



## Resumo

**Introdução:** A Paraparésia Espástica Hereditária, também conhecida por Síndrome de Strümpell-Lorrain, pertence ao grupo de doenças neurodegenerativas raras, genética e clinicamente heterogéneas, que se caracteriza por uma síndrome piramidal progressiva dos membros inferiores. O diagnóstico é essencialmente clínico e de exclusão.

**Objetivos:** Apresentação de um estudo de caso de uma doente com paraparésia espástica de instalação progressiva, cujos exames de neuroimagem e estudos genéticos realizados em 2015 não mostravam alterações, tendo-se aumentado o estudo recorrendo a um painel alargado de genes de interesse e uso da estimulação magnética transcraniana. Os principais objetivos são o estudo das bases teóricas, esclarecimento etiológico, orientações terapêuticas individualizadas e aconselhamento genético para este caso concreto.

**Resultados:** A estimulação magnética transcraniana foi realizada em dois momentos separados, com o objetivo de estudar a via piramidal e a progressão da doença. Os possíveis efeitos terapêuticos não foram estudados. Após a sua análise, verificou-se na segunda avaliação um aumento de 2,5 milissegundos no tempo de condução motor central para o membro superior esquerdo, sendo que este resultado já se encontrava fora dos valores de normalidade. Ambos os estudos mostraram ausência de resposta do membro inferior esquerdo após estimulação cortical. O estudo genético identificou duas variantes em heterozigotia nos genes *IFIH1* e *LYST*.

**Conclusões:** Os avanços notáveis na ciência, e em particular na genética, auspícia uma nova era em que diagnósticos clínicos podem ser confirmados, embora não se conheçam ainda todos os genes que causam Paraparésia Espástica Hereditária. Por isso, a ausência de variante patogénica identificável, não exclui por si só o diagnóstico, que continua essencialmente clínico. A estimulação magnética transcraniana representa um método promissor no diagnóstico e controlo da evolução das doenças neurodegenerativas. Os resultados obtidos revelaram compromisso da condução do sistema nervoso central, suportando um possível diagnóstico.

## Palavras-chave

Paraparésia, Espasticidade, Genética, Alterações da marcha, Neuromodulação.



## Abstract

**Background:** Hereditary Spastic Paraparesis, also known as Strümpell-Lorrain Syndrome, belongs to the group of rare neurodegenerative diseases, genetically and clinically heterogeneous, characterised by the progressive pyramidal syndrome. The diagnosis is essentially clinical and of exclusion.

**Objectives:** We present a case study of a patient with progressive spastic paraparesis, whose neuroimaging tests and genetic studies carried out in 2015 showed no alterations. The investigation was expanded by using a broad panel of interest genes and the use of transcranial magnetic stimulation. The final objectives are to study the theoretical fundamentals, aetiological clarification, individualised therapeutic guidelines and genetic counselling of this disease.

**Results:** The transcranial magnetic stimulation was performed at two separate moments, with the aim of assessing pyramidal pathway and disease progression. Possible therapeutic effects have not been studied. Analysing the studies, it was found an increase of about 2.5 milliseconds in central motor conduction time for the left upper limb, with the second evaluation outside normative values. Both studies showed absent responses in the left lower limb after cortical stimulation. Two variants in heterozygosity were identified in *IFIH1* and *LYST* genes.

**Conclusions:** The remarkable advances in science, and particularly in genetics, are prompting of a new era in which clinical diagnoses can be confirmed, although some genes that cause Hereditary Spastic Paraparesis still remain unknown. Therefore, the absence of an identifiable pathogenic variant does not, on its own, rule out the diagnosis, that remains essentially clinic. The transcranial magnetic stimulation stands as a promising method in the diagnosis and control of the progress of neurodegenerative diseases. The results revealed a compromise of the central nervous system conduction, supporting a possible diagnosis.

## Keywords

Paraparesis, Spasticity, Genetic, Gait impairment, Neuromodulation.



# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Palavras-chave .....	vii
Abstract.....	ix
Keywords .....	ix
Lista de figuras .....	xiii
Lista de tabelas .....	xv
Lista de acrónimos.....	xvii
1. Introdução .....	1
2. Materiais e Métodos .....	5
2.1 Relato do Caso Clínico .....	6
3. Resultados .....	11
3.1 Observação e exame físico .....	11
3.2 Estimulação magnética transcraniana.....	12
3.3 Testes Genéticos .....	13
4. Discussão .....	15
4.1 Manifestações clínicas e abordagem diagnóstica.....	15
4.2 Paraparésia Espástica Hereditária: revisão teórica .....	18
4.3 Diagnósticos diferenciais .....	20
4.4 Tratamento .....	26
4.5 Aconselhamento genético .....	27
5. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	31
Bibliografia.....	33
Anexos .....	37



## Lista de figuras

Figura 1- Heredograma da doente estudada (III.1) .....	6
Figura 2- RM CE (2012). A- Ponderada em T1 Sagital; B- Hipersinal focal inespecífico em FLAIR transversal. ....	9
Figura 3- RM CE (2012). Sequência FLAIR transversal .....	9
Figura 4- RM dorsal (2014) ponderada em T1 sagital .....	9
Figura 5- Relação gene (IFIH1) - fenótipo. ....	17
Figura 6- Camadas histológicas do córtex cerebral- células de Betz na camada V. ....	23
Figura 7- Probabilidade de herdar um alelo mutado com progenitores saudáveis (forma AD) .....	28
Figura 8- Probabilidade de desenvolver doença (AA) se progenitores portadores saudáveis (aA) .....	28
Figura 9- Probabilidade de a descendência desenvolver doença se mãe doente (AA) e pai saudável não portador (aa) ou portador (aA) .....	28



## Lista de tabelas

Tabela 1- Resultados da EMT em dois momentos diferentes.....	12
Tabela 2- Variantes detetadas .....	13
Tabela 3- Anomalias estruturais da medula espinal .....	20
Tabela 4- Doenças degenerativas .....	21
Tabela 5- Leucodistrofia.....	21
Tabela 6- Doenças metabólicas .....	22
Tabela 7- Doenças infecciosas .....	22
Tabela 8- Outros diagnósticos diferenciais.....	22
Tabela 9- Medidas farmacológicas .....	26
Tabela 10- Medidas não farmacológicas .....	26



## Lista de acrónimos

AD	Autossómico dominante
ALD	Adrenoleucodistrofia
AMN	Adrenomieloneuropatia
AR	Autossómico recessivo
AVDs	Atividades de vida diárias
DFTvc	Demência frontotemporal, variante comportamental
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
ELP	Esclerose lateral primária
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla, variante primária progressiva
EMT	Estimulação magnética transcraniana
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MIE	Membro inferior esquerdo
MLD	Leucodistrofia metacromática
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>
MSE	Membro superior esquerdo
NMI	Neurónio motor inferior
NMNI	Neuromodulação não invasiva
NMS	Neurónio motor superior
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEH	Paraparésia Espástica Hereditária
PEM	Potenciais evocados motores
pEMT	Estimulação magnética transcraniana de pulso único
qPCR	<i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
rEMT	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
RM	Ressonância magnética
RM CE	Ressonância magnética crânio-encefálica
SCA	<i>Spinocerebellar ataxias</i>
SCH	Síndrome de Chédiak-Higashi
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SNG	Sequenciação de nova geração
TC	Tomografia computadorizada
TCMC	Tempo de condução motor central
tDCS	<i>Transcranial direct current stimulation</i>



# 1. Introdução

A Paraparésia Espástica Hereditária (PEH), também conhecida por Síndrome de Strümpell-Lorrain, pertence ao grupo de doenças neurodegenerativas raras, genética e clinicamente heterogéneas, que se caracteriza por hiperreflexia e espasticidade progressivas dos membros inferiores. Pode ter um modo de transmissão autossómico dominante (AD), autossómico recessivo (AR), ligado ao X ou mitocondrial. (1)

Em Portugal, a prevalência global das PEH é de  $4,1/10^5$  habitantes; sendo de  $2,4/10^5$  habitantes nas formas dominantes e de  $1,5/10^5$  habitantes nas recessivas. (2) A nível mundial, a prevalência estimada varia de 0,5 a  $5,5/10^5$  pessoas para a forma AD, a mais prevalente, e 0,0 a  $5,3/10^5$  pessoas para a forma AR. (3)

Em 1880, o neurologista Ernst Adolf Gustav Gottfried von Strümpell publicou aquela que veio a ser considerada a primeira descrição de PEH. Descreveu o caso de dois irmãos com PEH AD cuja idade de aparecimento dos sintomas foi aos 37 e 56 anos. Em 1888, o neurologista francês Maurice Lorrain detalhou as características clínicas e anatómicas da doença que mais tarde recebeu a designação de Síndrome de Strümpell-Lorrain. Em 1916, Rhein apresentou uma série de casos em que figura um quadro pleomórfico distinto do descrito por von Strümpell, estando presentes sintomas neurológicos e não-neurológicos, como atraso ou deterioração cognitiva, sinais extrapiramidais, amiotrofia, degeneração da retina, entre outros, definindo aquela que mais tarde se viria a designar como forma complicada/complexa da doença. Anita Harding, importante pioneira na neurogenética molecular, consolidou o conhecimento de que as formas puras são maioritariamente AD, reforçando a importância de avaliar os familiares de primeiro grau mesmo que assintomáticos. Distinguindo as formas puras e complexas, Harding considerou que nas primeiras, além da espasticidade, podem estar presentes diminuição das sensibilidades propriocetiva e vibratória, amiotrofia distal ligeira e disfunção esfíncteriana. As formas puras foram divididas em dois grupos de acordo com a idade de início, antes e depois dos 35 anos, e as formas complexas reconhecidas como raras e clinicamente heterogéneas. (4)

Vários são os subtipos genéticos já identificados, sequencialmente numerados de acordo com a ordem temporal com que foram descobertos (*SPG1*, *SPG2*, *SPG3*, ...); em 1994, foi descoberto o primeiro gene, *SPG1* ou *L1CAM*, que codifica para uma molécula de adesão celular neuronal. (4) Até ao momento, mais de 80 subtipos genéticos de PEH foram identificados. Estes, frequentemente, sobrepõem-se clínica e/ou geneticamente com outras doenças degenerativas como ataxias, leucodistrofias, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e neuropatias periféricas. Quando estudada, é geralmente uma doença com penetrância elevada (estimada em 90%). (5)

O diagnóstico é essencialmente clínico, com uma síndrome piramidal progressiva que envolve predominantemente os membros inferiores. Frequente, mas não necessariamente, há história

familiar de parentes de primeiro grau similarmente afetados, nomeadamente nas formas de hereditariedade AD. (5)

Atualmente, nenhuma abordagem terapêutica previne ou reverte o quadro, por isso, várias são as terapêuticas sintomáticas, farmacológicas ou não. A reabilitação é fundamental, associada ao uso de ortóteses tornozelo-pé para uma marcha mais funcional. (5)

O estudo da via piramidal pode ser feito através da avaliação clínica, exames de imagem ou avaliações funcionais. Neste último ponto espera-se que a utilização de um aparelho que faça neuromodulação não invasiva (NMNI) no campo motor possa desencadear um *volley* de impulsos suficiente para estimular a via piramidal. (6) A NMNI utiliza corrente elétrica ou agentes neuroquímicos para modificar a atividade neuronal através de modulação das propriedades de plasticidade sináptica. A corrente elétrica pode ser fornecida diretamente, por aplicação de elétrodos no couro cabeludo, ou indiretamente, pela aplicação de um campo magnético focal para induzir corrente elétrica- como é o caso da estimulação magnética transcraniana (EMT). (7)

Os efeitos da EMT estão intimamente relacionados com a Lei de Faraday ou de indução eletromagnética, que afirma ser possível a criação de um campo elétrico a partir da variação de um campo magnético. (7) Se a corrente, amplitude, duração e direção forem adequadas, o campo eletromagnético irá despolarizar os neurónios e criar potenciais de ação. Quanto maior a intensidade do campo elétrico, maior a extensão da despolarização das membranas celulares. As principais técnicas de EMT são a EMT de pulso único (pEMT) e a EMT repetitiva (rEMT). Enquanto que a pEMT assume um caráter predominantemente diagnóstico, a rEMT interage com a atividade cortical de forma mais duradoura e efetiva, sendo usada maioritariamente para fins terapêuticos. (6)

Barker et al. (8) demonstraram que a utilização da pEMT no córtex motor primário (M1) induz potenciais de ação em axónios corticais que se propagam transinapticamente a outros neurónios, resultando na ativação de áreas corticais e subcorticais relacionadas. Este *volley* de excitação percorre o trato corticoespinal e o nervo motor periférico resultando numa resposta muscular que pode ser registada, através de elétrodos de superfície, sob a forma de potenciais evocados motores (PEM), tornando a EMT um método de rotina da neurofisiologia clínica para avaliar a integridade das vias corticoespinal e corticobulbar em muitas doenças neurológicas. O parâmetro eletrofisiológico mais importante para avaliar a integridade do trato corticoespinal é o tempo de condução motor central (TCMC). O TCMC, medido em milissegundos, é obtido pela subtração da componente do nervo periférico pela latência total obtida por EMT. O tempo de condução no nervo motor periférico pode ser estimado através de estimulação eletromagnética foramina, com a mesma bobine circular utilizada em M1, posicionada em C7-C8 ou L1-L2, ou pelo método da onda-F. (6)

Na PEH, a condução motora central é habitualmente anormal nos membros inferiores, com um TCMC moderadamente prolongado, com respostas ausentes em um terço dos pacientes. Em

termos práticos, um PEM ausente é muito sugestivo de falha de condução devido a degeneração axonal, uma vez que este é um achado raro nas doenças desmielinizantes. Com uma sensibilidade de aproximadamente 100%, é possível estabelecer uma relação entre os PEM e os achados físicos, embora não revele a anomalia subclínica da condução motora central subjacente, o que limita o seu papel no diagnóstico. (9)

Embora vários estudos confirmem a segurança da utilização da pEMT como método diagnóstico, está recomendada a aplicação de uma lista de verificação de segurança antes da sua realização, descartando possível história de convulsões ou síncope, uso de medicação associada a diminuição do limiar convulsivo, dispositivos médicos implantados ou gravidez. À exceção dos dispositivos médicos implantados, todas as condições são contra-indicações relativas pelo que deve ser ponderado o risco-benefício. (6)

Estudos revelam que a NMNI é mais eficaz na redução da espasticidade quando combinada com terapias convencionais, contudo os efeitos estão diretamente relacionados com variáveis como o hemisfério cerebral no qual é aplicado, duração, frequência e patologia subjacente. São necessários mais estudos para que se demonstre o seu papel efetivo em diferentes condições neurológicas. (7)

No âmbito da realização da dissertação de mestrado para obtenção de grau de Mestre em Medicina, proponho-me realizar um estudo de caso de uma doente seguida com este diagnóstico, com alterações na marcha. Desta forma, defino como objetivos gerais e específicos os seguintes:

- Estudo das bases teóricas, prevalência e caracterização clínica da PEH;
- Tentativa de esclarecimento etiológico e confirmação diagnóstica;
- Possíveis orientações terapêuticas;
- Aconselhamento genético.



## 2. Materiais e Métodos

A investigação desenvolvida tem por base um estudo de caso de uma doente seguida em consulta hospitalar com paraparésia espástica de instalação progressiva, cujos estudos genéticos anteriormente realizados, com pesquisa de mutações em alguns genes ligados à forma AR de PEH, não foram conclusivos.

A informação clínica foi obtida através da reavaliação da doente, da consulta dos relatórios de exames anteriormente realizados e de informação presente no processo clínico da consulta de Neurologia. Foram cumpridas todas as normas éticas que regem a realização de trabalhos desta índole, com pedido de parecer dirigido à presidente do Conselho de Administração e da Comissão de Ética do hospital. Foi ainda solicitado consentimento livre, esclarecido e assinado pela doente (formulário disponível em **Anexo 1**). Todos os recursos foram anonimizados por forma a cumprir o princípio do direito à preservação da identidade, proteção de dados pessoais e sigilo médico.

Para o estudo da doente foi realizada uma avaliação clínica sistematizada com recolha de história clínica, exame objetivo geral e neurológico completo e recurso a técnicas complementares como EMT e testes genéticos utilizando técnicas de sequenciação de nova geração (SNG) com avaliação semiquantitativa e da integridade do DNA (extração automática) (PT56/2); *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e SNG; *quantitative Polymerase Chain Reaction* (qPCR) ou *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) de um painel de 118 genes na tentativa de confirmação diagnóstica.

Para o estudo das funções cognitivas foi utilizada a ferramenta *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (formulário disponível em **Anexo 2**), versão adaptada à população portuguesa. O MMSE consiste num teste de 1 folha, de aplicação fácil e rápida (5 a 10 minutos), com tempo de execução não cronometrado, constituído por um total de 30 questões, organizadas em 6 domínios cognitivos: orientação temporal e espacial; retenção; atenção e cálculo; evocação; linguagem (nomeação, repetição, compreensão de ordem verbal, compreensão de ordem escrita e escrita espontânea); e capacidade construtiva. O teste permite obter uma pontuação máxima de 30 pontos, sendo que as pontuações mais elevadas indicam melhores desempenhos. (10)

O substrato teórico que fundamenta o estudo foi obtido a partir de evidência científica atual, com pesquisa de artigos e informação em bases de dados como *PubMed*, *Orphanet*, *ClinVar* e *OMIM*. Para a pesquisa usaram-se as seguintes palavras-chave: *hereditary spastic paraparesis/paraplegia*, *spasticity management* e *transcranial magnetic stimulation*. Foram selecionados artigos redigidos em inglês ou português, selecionados de acordo com a pertinência do título e resumo, com o artigo completo disponível *online*.

## 2.1 Relato do Caso Clínico

### 2.1.1 Identificação

Doente do sexo feminino, 65 anos, raça caucasiana, natural e residente na Beira Interior, atualmente aposentada, com anteriores funções na administração pública. Licenciada. É casada e tem duas filhas (parto eutócico).

### 2.1.2 História da doença atual:

Aos 58 anos, iniciou dificuldades na marcha, com cansaço associado, de predomínio direito, com quedas frequentes, de caráter progressivo. Atingimento da marcha em passo normal, embora tenha referido maior dificuldade em descer escadas e correr, notando agravamento com a ansiedade. Negou envolvimento dos membros superiores, alterações sensitivas ou de esfíncteres e dor. Foi observada pela primeira vez pela Neurologia aos 60 anos (2015) e no exame neurológico apresentava as seguintes alterações: espasticidade grau 4<sup>1</sup> (11) (maior à direita do que à esquerda- R>L), hiperreflexia osteotendinosa, sensibilidades álgica, vibratória e posicional sem alterações, reflexo cutâneo plantar em extensão bilateralmente e marcha espástica, com ataxia associada.

Como antecedentes pessoais de relevo referiu história de quedas na infância que associou a pés chatos com necessidade de correção com botas ortopédicas entre os 6-14 anos. Em outubro de 2014, teve uma queda com necessidade de imobilização gessada. Negou história de consanguinidade na família direta e nenhum dos familiares teve/tem uma sintomatologia semelhante à sua. A história familiar encontra-se detalhada abaixo (Figura 1):

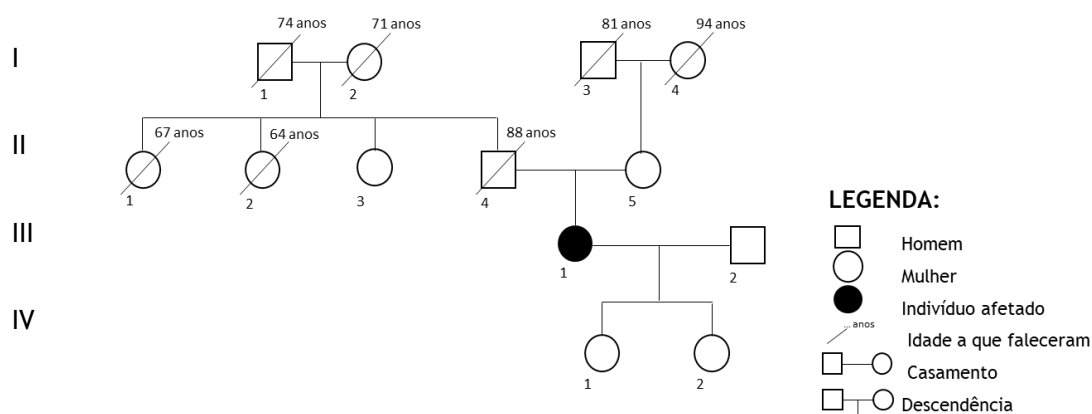


Figura 1- Heredograma da doente estudada (III.1)

<sup>1</sup> Força muscular grau 4 (*Medical Research Council Scale*): movimento ativo contra gravidade e resistência.

Os indivíduos I-1, I-2, I-3, II-2 e II-4 faleceram, segundo a doente, de doença cardiovascular. O indivíduo II-1 tinha um tumor das bainhas nervosas que terá sido a causa da morte. A mãe (II-5) da doente deste estudo (III-1) tem 96 anos, dependente de andador para a locomoção devido a fratura da anca há um ano, com necessidade de intervenção cirúrgica. O pai (II-4), nos últimos anos de vida usava uma bengala devido a uma artrose do joelho. Tem duas filhas, aparentemente saudáveis.

Medicada habitualmente com Tizanidina 2mg *per os* (manhã e noite) há sete anos e Bromazepam em SOS para a insónia. Já realizou fisioterapia durante dois meses e yoga com melhorias no equilíbrio. Propôs-se a iniciar fisioterapia em piscina aquecida.

### 2.1.3 Meios complementares de diagnóstico anteriormente realizados

Em 2012, a Ressonância Magnética crânio-encefálica (RM CE) (Figura 2 e 3) revelou “hipersinal focal inespecífico em T2 e FLAIR subcortical frontal inferior esquerdo, sem outras alterações na evolução e distribuição do sinal de RM do parênquima encefálico nas ponderações efetuadas.<sup>2</sup> Sistema ventrículo-cisternal supra e infra-tentorial com características morfo-dimensionais e topográficas normais. Estruturas medianas sem desvios posicionais. Sulcos corticais patentes, com regular expressão. Estava mantido o habitual sinal de vazio de fluxo nos principais eixos arteriais da base do crânio indicando a sua permeabilidade. Charneira crânio-vertebral sem sinais de conflito de espaço.”

A RM da coluna cervical (2012) revelou “inversão da curvatura lordótica cervical na posição de estudo com vértice em C5. Descreveram-se pequenas alterações degenerativas sem conflito de espaço com a medula. Sinal homogéneo habitual da imagem da medula bem como da transição medulo-bulbar. Amígdalas cerebelosas de situação anatómica normal.”

RM dorsal (2014) (Figura 4) sobreponível à realizada em 2013, revelou “acentuação discreta da curvatura fisiológica dorsal e lombar sem alterações do alinhamento dos elementos vertebrais. Canal ósseo dorsal e lombar central de dimensões e configuração normais. Não se observaram aspetos sugestivos de lesões ocupando espaço intra-canalares, intra e extra-durais. Em L5-S1 observou-se incipiente debrum discal foraminal esquerdo, reduzindo o tecido adiposo perineural, contactando pontualmente o segmento subpedicular da raiz L5. Incipiente procidência discal posterior difusa L4-L5 contactando o saco dural, sem determinar compromisso do conteúdo neuromeningeo central ou foraminal. Em L2-L3 hérnia discal foraminal esquerda, reduzindo o tecido adiposo perineural adjacente, sem efeito compressivo sobre o segmento subpedicular da raiz L2 esquerda. Ausência de alterações morfo-posicionais ou do sinal do cone medular, estando conservada a distribuição intra-tecal das raízes da cauda equina.”

---

<sup>2</sup> Sagital SE T1; axial TSE DP T2; axial FLAIR e T2\*; coronal TSE T2, estudo e difusão e mapa ADC

A posturografia dinâmica computadorizada (2013) revelou “componentes somatosensorial baixo e visual e vestibular nulos, a integrar com a clínica da doente” e para o qual sugeriram despiste de patologia central.

Eletroencefalograma (2014) com traçado sem alterações.

Eletromiografia (2015) mostrou velocidades de condução e amplitudes dos nervos periféricos normais. Eletromiografia dos músculos do membro inferior sem alterações.

Em 2015, a pesquisa de mutações nos genes *AP5Z1*, *CYP7B1*, *SPG11*, *SPG20*, *SPG21*, *SPG7*, *ZFYVE26* relacionados com a forma AR não mostrou variantes patogénicas.

Em 2017, o estudo analítico não apresentava alterações valorizáveis no hemograma, com uma velocidade de sedimentação de 28mm, ureia 35mg/dl e creatinina 1,20 mg/dL, colesterol total 206mg/dL, com os restantes parâmetros sem alterações.

A doente tem recusado fazer punção lombar desde o início do processo.

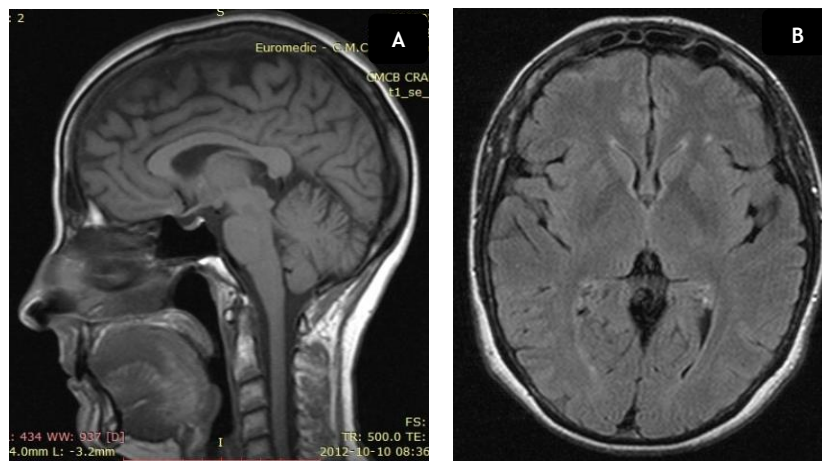


Figura 2- RM CE (2012). A- Ponderada em T1 Sagital; B- Hipersinal focal inespecífico em FLAIR transversal.

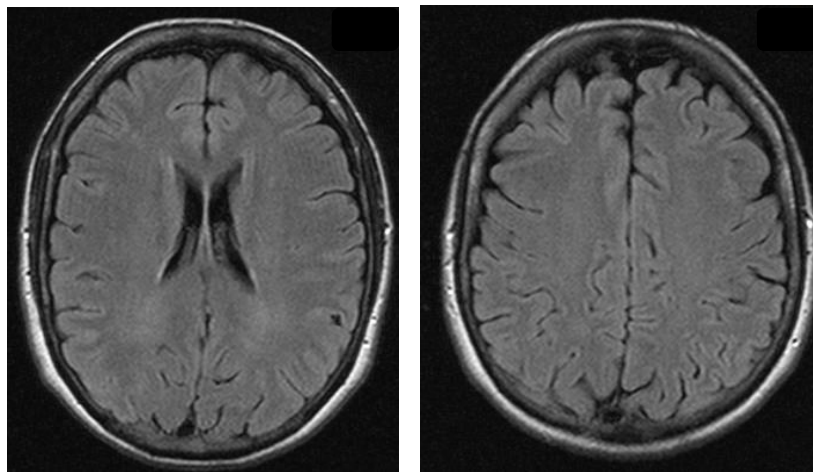


Figura 3- RM CE (2012). Sequência FLAIR transversal



Figura 4- RM dorsal (2014) ponderada em T1 sagital



## 3. Resultados

### 3.1 Observação e exame físico

Doente com bom estado geral, idade aparente igual à real, independente nas atividades de vida diárias (AVDs). Personalidade exuberante, mantida ao longo dos tempos, com flutuações de humor. Foi realizado o MMSE e obteve-se uma pontuação de 30 pontos. A avaliação dos nervos cranianos mostrou:

**I (Olfativo)** - Provas olfativas realizadas com perfume, sem alteração.

**II (Ótico)** - Presbiopia a condicionar necessidade de óculos. Fundo ocular: papila com características normais, sem sinais de estase.

**III (Oculomotor), IV (Troclear) e VI (Abducente)**- Fendas palpebrais simétricas. Pupila com 2 milímetros de diâmetro com resposta direta e consensual preservada. Olhos na linha média sem limitação dos movimentos nos planos horizontal e vertical. Sem nistagmo. Sem diplopia.

**V (Trigémio)**- Sem alterações da sensibilidade álgica ou tátil da face, força mandibular conservada.

**VII (Facial)**- Mímica facial preservada, sem assimetrias.

**VIII (Vestibulococlear)** - Sem diminuição da acuidade auditiva avaliada por diapásio.

**IX (Glossofaríngeo) e X (Vago)**- Reflexo velopalatino presente com elevação simétrica do palato mole, sem assimetrias de posição da úvula.

**XI (Acessório)**- Sem déficit na elevação dos ombros e rotação da cabeça contra resistência.

**XII (Hipoglosso)**- Língua na linha média no repouso e na protrusão, sem déficit motor nos movimentos laterais.

A avaliação da função motora não mostrou atrofia ou fasciculações. Força muscular diminuída, com paraparesia bilateral grau 4<sup>3</sup> (11), aumento do tônus muscular, com espasticidade grau 2-3 na escala de Ashworth Modificada (**Anexo 3**) para os membros inferiores, assimétrico R>L. (12)

Ausência de alterações da sensibilidade álgica, vibratória e posicional.

Reflexos osteotendinosos dos membros superiores vivos. Reflexos osteotendinosos dos membros inferiores muito vivos com clónus patelar e aquiliano esgotável. Reflexos de estimulação cutânea- abdominal (T6-T12) e plantar (S1, S2) vivos. Reflexo cutâneo-plantar em extensão bilateralmente.

Ausência de movimentos involuntários.

Prova de coordenação calcanhar joelho e dedo nariz sem alterações bilateralmente. Romberg instável sem queda, marcha com alargamento da base e desequilíbrio.

Marcha espástica, autónoma.

---

<sup>3</sup> Força muscular grau 4 (*Medical Research Council Scale*): movimento ativo contra gravidade e resistência.

### 3.2 Estimulação magnética transcraniana

Para efeitos de estudo utilizou-se preferencialmente a bobine circular, com recurso a pulso único, com estimulação cortical M1 e estimulação radicular cervical e lombar para obtenção dos PEM dos membros superiores e inferiores. Para efeitos de eletromiografia usou-se como referência para os membros superiores o músculo abductor curto do polegar e para os membros inferiores o músculo tibial anterior. As duas avaliações foram realizadas em circunstâncias semelhantes eliminando-se desta forma um possível viés relacionado com o uso de parâmetros técnicos diferentes, diferentes orientações da bobine ou diferentes grupos musculares estimulados.

O exame foi realizado na Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, em dois momentos diferentes, e obtiveram-se os seguintes resultados, que se apresentam juntos para efeitos comparativos:

Tabela 1- Resultados da EMT em dois momentos diferentes

	MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO (MSE)					MEMBRO INFERIOR ESQUERDO (MIE)				
	PEM Total		PEM Periférico		TCMC	PEM Total		PEM Periférico		TCMC
	Amp. <sup>4</sup>	Lat. <sup>5</sup>	Amp.	Lat.		Amp.	Lat.	Amp.	Lat.	
Av.1 <sup>6</sup>	1,7 $\mu$ V	19,9 ms	5 $\mu$ V	11,7 ms	8,2ms	---- <sup>7</sup>	----	0,66 $\mu$ V	13ms	----
Av.2 <sup>8</sup>	0,49 $\mu$ V	23,2 ms	0,8 $\mu$ V	12,5 ms	10,7ms	----	----	0,20 $\mu$ V	14,9ms	----

<sup>4</sup> Amplitude

<sup>5</sup> Latência

<sup>6</sup> Avaliação 1 em 2016

<sup>7</sup> ---- - PEM ausentes

<sup>8</sup> Avaliação 2 em 2018

### 3.3 Testes Genéticos

Genes testados (2018)	<p>Painel SNG de 118 genes, com cobertura de 99,52% a 20x, que a seguir se apresentam:</p> <p><i>ABCB7, ABCD1, ADAR, ADD3, AFG3L2, ALDH18A1, ALS2, AMPD2, ANG, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, AP5Z1, ARG1, ARL6IP1, ARSI, ATL1, ATP13A2, AUH, B4GALNT1, BICD2, BSCL2, C12orf65, C19orf12, CAPN1, CCT5, CHMP2B, CLCN2, CPT1C, CYP27A1, CYP2U1, CYP7B1, DARS2, DDHD1, DDHD2, DNM2, EIF285, ELOVL4, ENTPD1, ERLIN1, ERLIN2, EXOSC3, FA2H, FAM134B, FARS2, FIG4, FLRT1, FUS, GAD1, GALC, GAN, GBA2, GCH1, GFAP, GJA1, GJC2, GRID2, HSPD1, IBA57, IFIH1, KIDINS220, KIF1A, KIF1C, KIF5A, KLC2, KLC4, L1CAM, LYST, MAG, MARS, MARS2, MTHFR, MTPAP, NIPA1, NT5C2, OPA1, OPA3, OPTN, PANK2, PGAP1, PLA2G6, PLP1, PNPLA6, PSEN1, RAB3GAP2, REEP1, REEP2, RNASEH2B, RTN2, SACS, SAMHD1, SIGMAR1, SLC16A2, SLC33A1, SOD1, SPAST, SPG11, SPG20, SPG21, SPG7, SPR, STUB1, TARDBP, TECPR2, TFG, TUBB4A, UBQLN2, USP8, VAMP1, VAPB, VCP, VPS37A, WASHC5, WDR48, ZFR, ZFYVE26 e ZFYVE2.</i></p>
Métodos	<p>Avaliação semiquantitativa e da integridade do DNA (extração automática) (PT56/2); PCR e sequenciação de nova geração; qPCR ou MLPA</p>
Resultado	<p>Foi detetada uma variante em heterozigotia no gene <i>IFIH1</i>. Foi ainda detetada outra variante abaixo reportada.</p>

Tabela 2- Variantes detetadas

Variante	Estado	Descrição
<i>IFIH1</i> (NM_022168.3)- c.1306+1G>T (p.?)- Intrão 6	HETEROZIGOTIA	Consiste na substituição de uma G por uma T na posição 1306+1. Estão descritas variantes patogénicas neste gene em indivíduos com síndrome de Singleton-Merten tipo 1 e síndrome de Aicardi-Goutières tipo 7 (AD). É uma variante rara (base de dados gnomAD) e apesar da análise bioinformática indicar que poderá resultar no skipping do exão 6, o papel causal de variantes que afetem o splicing neste gene não está ainda completamente esclarecido, sendo o seu significado clínico indeterminado.
<i>LYST</i> (NM_000081.3)- c8536-1G>A (p.?)- Intrão 32	HETEROZIGOTIA	Consiste na substituição de uma G por uma A na posição 8536-1. Estão descritas variantes patogénicas neste gene em indivíduos com síndrome de Chédiak-Higashi (AR). Esta alteração ainda não tinha sido descrita e a análise bioinformática indica que poderá resultar no skipping do exão 33, sendo uma variante patogénica.

**Conclusão** Heterozigota para a variante indicada no gene *IFIH1* que não confirma, mas também não exclui um possível diagnóstico uma vez que se trata de uma variante de significado clínico indeterminado. O estudo desta variante nos progenitores e noutros familiares, e a sua correlação com a apresentação clínica, poderá ajudar a esclarecer se está relacionada com o fenótipo da doente. É ainda portadora de uma variante num gene causador de doença de transmissão recessiva, não tendo sido identificada uma segunda variante potencialmente causal. A análise dos dados de cobertura não detetou nenhuma deleção ou duplicação que pudesse explicar o fenótipo desta doente.

## 4. Discussão

### 4.1 Manifestações clínicas e abordagem diagnóstica

A doente deste estudo apresenta dificuldades na marcha, de predomínio direito, ao qual se associam quedas frequentes, o que motivou a procura de ajuda médica. Este quadro, de instalação progressiva, com início dos sintomas há sete anos, mantém-se desde essa altura, sem períodos de agravamento/remissão dos sintomas. Cansa-se facilmente, no entanto é independente nas AVDs e não necessita de auxiliares de marcha. Tem uma personalidade exuberante, mantida ao longo dos tempos, com flutuações de humor, que levanta dúvidas quanto à existência de sinais de frontalização, no entanto não foi investigada junto da família uma possível relação temporal entre o início dos sintomas e uma alteração do comportamento. Pelo seu elevado grau académico, ausência de queixas e pela pontuação máxima obtida no MMSE, podem eventualmente excluir-se possíveis défices cognitivos, antigos ou recentes. O MMSE apresenta, no entanto, limitações sendo um teste de rastreio e muitas vezes incapaz de detetar défices, particularmente em sujeitos com elevado grau académico. (10) A avaliação das funções superiores é importante não só pelos défices associados à forma complexa da PEH, mas também pelo papel que têm no diagnóstico diferencial. (5)

O exame neurológico realizado em 2018 é sobreponível ao realizado em 2015, com avaliação dos nervos cranianos normal, aumento do tónus nos membros inferiores, força muscular ligeiramente diminuída, mas capaz de realizar movimentos contra gravidade e resistência. Sinal de Babinski presente. Estes achados são sugestivos de uma síndrome piramidal. (13) A marcha, de base alargada, parece assumir características de marcha atáxica, não se adivinhando características de marcha em tesoura. A presença da ataxia em associação à paraparésia espástica apoia a hipótese de, a confirmar-se, se tratar da forma complexa de PEH. (5)

A RM CE realizada em 2012 mostrou um hipersinal focal inespecífico em T2 e FLAIR subcortical frontal inferior esquerdo. O mais provável é tratar-se de um achado incidental, não relacionado com a clínica da doente, assumindo por isso um carácter inespecífico que neste contexto pode traduzir um foco de gliose, cuja causa frequentemente associada é a microangiopatia cerebral. (14) Os sulcos corticais estavam patentes, com regular expressão, pelo que na presença de atrofia parenquimatosa seria expectável uma imagem de alargamento dos mesmos. A RM da coluna mostrou sinais de patologia osteoarticular degenerativa que não compromete ou não condiciona conflito de espaço significativo. Não se observaram aspetos sugestivos de lesões ocupando espaço intracanales, intra ou extradurais, pelo que se excluem.

Os estudos com EMT revelaram PEM ausentes no MIE com estimulação do córtex motor primário em ambas as avaliações (2016 e 2018), sendo apenas registados com estimulação radicular (periférica). Um PEM ausente é muito sugestivo de falha de condução devido a degeneração

axonal, achado raro nas doenças desmielinizantes. (9) No MSE registaram-se PEM nas estimulações centrais e periféricas, embora com resultados distintos - na avaliação de 2016 o TCMC encontrava-se *borderline*, mas ainda dentro da variação da normalidade, enquanto que no estudo de 2018, esse tempo já se encontrava significativamente aumentado (normal até 8,9 milissegundos). A associação mais bem estabelecida para o aumento do TCMC são as doenças que cursam com desmielinização das fibras de condução rápida, como é exemplo a Esclerose Múltipla (EM). Contudo, outra potencial causa é a destruição ou degeneração das fibras axonais de condução rápida, como acontece em quadros de acidente vascular cerebral, doença do neurónio motor ou mielopatia compressiva. (6) Os achados dos dois estudos para o MIE e os resultados do segundo estudo para o MSE suportam a hipótese clínica de PEH.

Aparentemente não há história na família de pessoas com a mesma sintomatologia, existindo pelo contrário um peso importante de doenças cardiovasculares. Das quatro gerações descritas, nenhum indivíduo faleceu com uma idade inferior àquela que caracterizou o início dos sintomas da doente (58 anos). Este aspeto é importante uma vez que não se pode negar a possibilidade dos indivíduos falecerem antes do aparecimento dos sintomas, pouco provável neste contexto familiar por não estarem relatados óbitos com idade inferior a 64 anos (Figura 1-Indivíduo II-2). A ausência de história familiar, não confirma nem exclui, um possível diagnóstico.

Pela ausência de história familiar, em 2015, foi feita pesquisa de mutações nos genes *AP5Z1*, *CYP7B1*, *SPG11*, *SPG20*, *SPG21*, *SPG7*, *ZFYVE26* relacionados com a forma AR da PEH, que não permitiu o diagnóstico etiológico, pelo que se realizaram estudos moleculares adicionais e reavaliação do diagnóstico clínico. As formas AR estão habitualmente associadas à forma complexa da doença, que tende a aparecer em idades mais jovens. (5) A doente referiu história de quedas frequentes na infância que atribuiu a pés chatos, condição que foi corrigida com o uso de botas ortopédicas, achado que não parece estar relacionado com uma possível manifestação precoce de PEH.

Em 2018, o estudo foi alargado, com pesquisa de outras variantes em genes associados às formas AR, AD (assumindo-se a possibilidade de se tratar de uma mutação esporádica ou existência de penetrância incompleta) e ligado ao X. O painel de genes incluiu ainda a pesquisa de outras doenças que cursam com paraparésia espástica progressiva, com características de envolvimento do neurónio motor superior (NMS), ou outras que pelos achados clínicos presentes ao exame objetivo, não se possam excluir, como por exemplo a ataxia. Neste estudo (2018), foram identificadas duas variantes em heterozigotia, nos genes *IFIH1* e *LYST*, em que apenas o primeiro tem expressão clínica em heterozigotia. Estão descritas na literatura variantes patogénicas no gene *IFIH1* (OMIM 606951) em indivíduos com Síndrome de Aicardi-Goutières tipo 7 ou Síndrome de Singleton-Merten tipo 1 (Figura 5). (15)

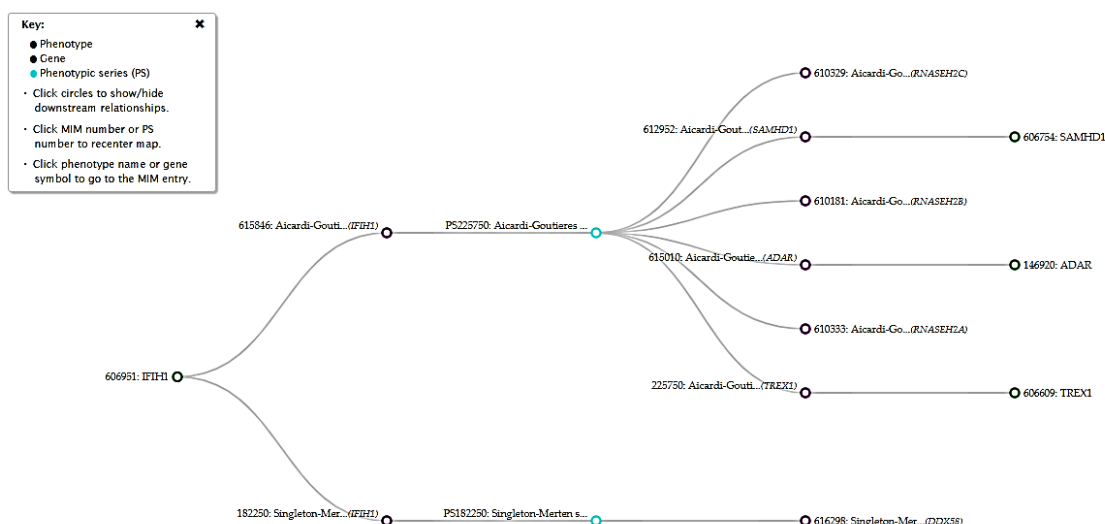


Figura 5- Relação gene (*IFIH1*) - fenótipo. (15)

A Síndrome de Aicardi-Goutières tipo 7 (OMIM 615846) é uma doença inflamatória AD de penetrância incompleta com início na infância, caracterizada por comprometimento neurológico grave com atraso do desenvolvimento psicomotor, hipotonia axial, espasticidade, por vezes microcefalia, alterações imagiológicas com calcificação dos gânglios da base, atrofia do parênquima cerebral e alterações da substância branca. Outros sistemas podem ser afetados, com casos descritos de hepatoesplenomegalia com trombocitopenia associada, síndrome nefrótica, vasculites, entre outros. (16) A Síndrome de Singleton-Merten tipo 1 (OMIM 182250) caracteriza-se por envolvimento multissistêmico com displasia dentária, calcificações da aorta e das válvulas aórtica e mitral e osteoporose. Outros possíveis achados são a fraqueza e atrofia muscular, atraso no crescimento e baixa estatura. É uma doença na maioria das vezes diagnosticada na infância. (17) O estudo molecular revelou que a doente é heterozigota para a variante c.1306+1G>T (p.?) no gene *IFIH1*. Esta variante não se encontra descrita na literatura nem em bases de dados, nomeadamente na *ClinVar*, tratando-se de uma variante de significado clínico indeterminado. No entanto, do ponto de vista clínico este gene não tem uma total sobreposição com o fenótipo da doente, mas pode haver variabilidade de expressão fenotípica. O estudo desta variante, inicialmente nos progenitores ou noutros familiares saudáveis, se os primeiros não estiverem disponíveis, poderá ajudar a esclarecer se é *de novo*, a favor da patogenicidade, ou se está presente noutros indivíduos da família. A presença da variante nos progenitores diminuiria substancialmente a causalidade desta variante no fenótipo da doente, predizendo-a como provavelmente benigna. O estudo molecular nas filhas, ainda jovens, não permite conclusões, uma vez não ser possível admitir com segurança que não venham a desenvolver os mesmos sintomas da mãe em uma fase mais tardia da vida. Esta alteração é uma variante rara (segundo a base de dados *gnomAD*), com uma frequência estimada de 0.000004050). (18)

O gene *LYST* (OMIM #214500) está associado à Síndrome de Chédiak-Higashi (SCH), de transmissão AR, e que por isso apenas tem expressão clínica em homozigotia ou heterozigotia composta, que não é o que revela o estudo da nossa doente, onde foi igualmente pesquisado a existência de um grande rearranjo no outro alelo pela técnica de MLPA. A SCH caracteriza-se por hipopigmentação do cabelo e da íris (albinismo parcial), fotofobia, nistagmo, inclusão de corpos peroxidase-positivos em mieloblastos e promielócitos da medula e neutropenia com consequente suscetibilidade a infeções. O envolvimento neurológico na SCH pode incluir parkinsonismo, demência, ataxia cerebelar, neuropatia periférica e paraplegia espástica. (19) Outros achados incluem o declínio cognitivo progressivo, diminuição dos reflexos osteotendinosos profundos e atrofia difusa do parênquima cerebral e medula espinal em tomografia computadorizada (TC)/ressonância magnética (RM). (20) Assim, a ausência de características clínicas sugestivas de envolvimento multissistémico e a presença da variante em heterozigotia, onde não se identificou uma segunda variante como já referido, exclui este diagnóstico. Os avanços notáveis na ciência, e em particular na genética, auspiciam uma nova era em que diagnósticos clínicos podem ser confirmados. Em particular, o exoma global (*whole exome sequencing*), já a ser realizado com relativa frequência, pode ser uma alternativa após a realização de um painel, como foi já realizado nesta doente. (5) No entanto, a ausência de variante(s) patogénica(s) identificáveis, não exclui por si só o diagnóstico.

## 4.2 Paraparésia Espástica Hereditária: revisão teórica

Até ao momento, mais de 80 subtipos genéticos de PEH foram identificados. Durante vários anos os *loci* genéticos para PEH eram designados pelo acrónimo SPG ("*spastic paraplegia gene*") e sequencialmente numerados de acordo com a ordem temporal com que foram descritos (*SPG1*, *SPG2*, *SPG3*, ...). Mais recentemente, passou a ser de acordo com o nome do gene envolvido. Foram identificadas formas AD, AR, ligadas ao X e mitocondriais. (5) As formas AD representam cerca de 75-80% dos casos com destaque para (em **Anexo 4** listagem completa dos genes relacionados): (5)(21)

- *SPG4*, causado pela variante patogénica *SPAST*, é o tipo mais comum, perfazendo cerca de 40% de todas as PEH AD;
- *SPG3A*, causado pela variante patogénica na *ATL1*, é o segundo tipo mais comum, sendo responsável por aproximadamente 10%-15% de todas as PEH AD. É a principal causa de PEH AD de início precoce;
- *SPG31*, causado pela variante patogénica na *REEP1* (5% de todas as PEH AD).

As formas AR são muito heterogéneas contando com cerca de 25-30% de todos os casos de PEH, com um número cada vez maior de genes identificados, muitas vezes limitado a uma única família ou a um indivíduo. A frequência aumenta em populações com maior grau de consanguinidade. Os tipos mais comumente identificados na população geral são (em **Anexo 5** listagem completa dos genes relacionados): (5)(21)

- *SPG5A*, causado por variantes patogénicas no *CYP7B1*, representa 7,3% de todos os casos de PEH AR;
- *SPG7*, causado por variantes patogénicas no *SPG7*, representa aproximadamente 5% de todas as PEH AR;
- *SPG11*, causado por variantes patogénicas no *SPG11*, responsável por 3%-5% da PEH AR, mas encontrado em 75% dos indivíduos com sinais imagiológicos de atrofia ou agenesia do corpo caloso.

A PEH ligada ao X e mitocondrial são as formas genéticas mais raras, representando menos de 1%-2% de todos os indivíduos afetados (em **Anexo 6 e 7** listagem completa dos genes relacionados, respetivamente). (5)(21) Para alguns genes poderá ser identificada a mesma variante patogénica, em heterozigotia para as formas AD, e em homozigotia ou heterozigotia composta relacionada(s) com as formas AR. (5)

Clinicamente caracteriza-se em dois grupos distintos, forma pura e forma complexa, de acordo com a presença de outras alterações neurológicas ou não neurológicas além das que caracterizam o quadro. As formas puras caracterizam-se por espasticidade e fraqueza lentamente progressivas dos membros inferiores, frequentemente associadas a anomalias urinárias hipertónicas, diminuição ligeira da sensibilidade vibratória nos membros inferiores e ocasionalmente da sensibilidade posicional propriocetiva. (13) Geralmente têm dificuldades na marcha que se podem instalar de forma insidiosa, muitas vezes com necessidade de auxiliares de marcha como bengalas, andarilhos ou cadeiras de rodas. A força e destreza dos membros superiores estão preservadas, sem envolvimento das funções da mastigação, deglutição ou fala. Embora os sintomas possam ser incapacitantes, com diminuição da qualidade de vida, a esperança média de vida não está diminuída. As formas complexas distinguem-se pela presença de outras manifestações neurológicas ou não-neurológicas designadamente, ataxia, convulsões, défice cognitivo, demência, amiotrofia, sinais extrapiramidais e neuropatia periférica, após excluídas outras causas. Por poderem fazer parte do mesmo espetro clínico, uma forma de apresentação tipicamente não complicada/pura não exclui a possibilidade de desenvolver outras complicações tardiamente no curso da doença. (5)

Os sinais e sintomas predominantes são a fraqueza e a espasticidade dos membros inferiores com idade de apresentação que varia desde a infância à idade adulta. A espasticidade e a fraqueza são condições que frequentemente ocorrem em simultâneo, no entanto uma proporção semelhante apenas manifesta espasticidade sem fraqueza. Topograficamente, a primeira é máxima nos músculos isquiotibiais, quadríceps, adutores, gastrocnémio e sóleo, a segunda nos músculos iliopsoas, isquiotibiais e tibiais anteriores. (5) Quando os sintomas começam depois da infância, geralmente o curso da doença evolui de forma lentamente progressiva. (13)

Ao exame neurológico estão habitualmente presentes sinais de défices no trato corticoespinal de ambas as extremidades inferiores (paraparésia espástica, hiperreflexia osteotendinosa e

reflexo plantar em extensão bilateralmente), por vezes acompanhadas por diminuição da sensibilidade vibratória distal dos membros inferiores. (5) A estes achados acrescentam-se outros sinais neurológicos que nos permitem distinguir, com base na clínica, a forma pura da forma complexa de doença. (22)

A RM CE e da medula espinal é habitualmente normal, com estudos de líquido cefalorraquidiano (LCR), eletromiografia e estudos de condução nervosa normais na PEH não complicada. Na forma complexa de PEH, dependendo das características da doença, outros achados podem estar presentes como: hipoplasia do corpo caloso, atrofia do parênquima cerebral, medula espinal e cerebelo. (5)

O diagnóstico de PEH deve ser visto como um diagnóstico de exclusão, principalmente para aqueles que pelas características clínicas atípicas ou pela ausência de história familiar, falham nos critérios clínicos sugestivos da doença. Nem sempre se identifica história semelhante na família, aspeto importante a investigar, uma vez que, se estiver presente, é altamente sugestiva do diagnóstico, permitindo classificar o modo de transmissão.

### 4.3 Diagnósticos diferenciais

A ausência de história familiar e variante patogénica identificável torna o diagnóstico de PEH menos provável, embora não se possa excluir. As alterações que podem aparecer associadas à espasticidade como a ataxia, retinite pigmentosa, neuropatia periférica, amiotrofia e sinais extrapiramidais, não só são úteis para classificar quanto à forma pura/complexa da doença, como também permitem o diagnóstico diferencial com outras entidades. Para muitos dos diagnósticos diferenciais a abordagem terapêutica e o prognóstico são diferentes da PEH, muitos deles com tratamentos específicos disponíveis como no caso da distonia responsiva à dopa. (5) O diagnóstico diferencial inclui (5)(23):

Tabela 3- Anomalias estruturais da medula espinal

Doença	Características clínicas que diferem da PEH	Meios complementares úteis para o diagnóstico
Malformação de Arnold-Chiari	Ataxia	RM da fossa posterior
Espondilose cervical ou lombar	Envolvimento das extremidades superiores; radiculopatia	Rx da coluna e RM
Síndrome da medula ancorada		RM do cone medular

<b>Neoplasma envolvendo a medula espinal</b>	Dor, diminuição da sensibilidade, envolvimento assimétrico	RM da medula espinal
<b>Malformação arteriovenosa</b>	Progressão saltatória, nível sensitivo medular	RM, arteriografia medular
<b>Granuloma (ex: tuberculose) envolvendo a vertebra e medula</b>	Dor nas costas, curso subagudo	Rx da coluna e RM

Tabela 4- Doenças degenerativas

<b>Doença</b>	<b>Características clínicas que diferem da PEH</b>	<b>Meios complementares úteis para o diagnóstico</b>
<b>Esclerose lateral primária</b>	Diagnóstico de exclusão	PET
<b>Esclerose lateral amiotrófica</b>	Fasciculações, amiotrofia Sinais do NMS ± NMI	Eletromiografia e teste de condução nervosa
<b>Esclerose múltipla</b>	Exacerbações, remissões, ataxia, neurite ótica, sinal de <i>Lhermitte</i>	RM, análise do LCR, potenciais evocados visuais
<b>Neuromielite ótica</b>	Ataques de neurite ótica uni ou bilateral e mielite aguda Recuperação parcial intercrises; ±outras doenças sistêmicas autoimunes	RM com lesões da medula que se estendem por três ou mais segmentos vertebrais, durante um ataque agudo de mielite
<b>Ataxias espinocerebelosas que inclui a doença de Machado-Joseph</b>	Ataxia proeminente; a doença de Machado-Joseph pode ter envolvimento extrapiramidal	Teste genético e história familiar

NMS= Neurónio motor superior, NMI= Neurónio motor inferior

Tabela 5- Leucodistrofia

<b>Doença</b>	<b>Características clínicas que diferem da PEH</b>	<b>Meios complementares úteis para o diagnóstico</b>
<b>ALD</b>	Ligada ao X; início na infância com défice cognitivo progressivo e neuropatia periférica a acompanhar sinais do trato corticoespinal	RM cerebral, análise das cadeias longas de ácidos gordos no plasma
<b>AMN</b>	Ligada ao X; início na adolescência/adulto com função cognitiva normal, neuropatia periférica variável	RM cerebral, análise das cadeias longas de ácidos gordos no plasma

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

<b>MLD</b>	AR; na infância associa-se a atraso psicomotor e neuropatia periférica	RM cerebral, Arilsulfatase A
<b>Leucodistrofia de Krabbe</b>	AR; neuropatia periférica quando início na infância; essa característica pode estar ausente se início na adolescência/adulto	RM cerebral, galactocerebrosidase

ALD= adrenoleucodistrofia, AMN= adrenomieloneuropatia, MLD= leucodistrofia metacromática

Tabela 6- Doenças metabólicas

<b>Doença</b>	<b>Características clínicas que diferem da PEH</b>	<b>Meios complementares úteis para o diagnóstico</b>
<b>Degeneração combinada subaguda</b>	Neuropatia periférica, envolvimento da coluna dorsal	Concentração de vitamina B12
<b>Encefalomiopatia mitocondrial</b>	Baixa estatura, retinite pigmentosa, múltiplos episódios <i>stroke-like</i>	RM cerebral, piruvato e lactato
<b>Abetalipoproteinemia</b>	Neuropatia periférica	Eletroforese de lipoproteínas
<b>Deficiência de vitamina E</b>	Neuropatia periférica	Concentração de vitamina E
<b>Deficiência de Vitamina B12</b>	Sinais e sintomas do cordão posterior	Concentração de vitamina B12

Tabela 7- Doenças infecciosas

<b>Doença</b>	<b>Características clínicas que diferem da PEH</b>	<b>Meios complementares úteis para o diagnóstico</b>
<b>Sífilis terciária (neurosífilis)</b>		VDRL, FTA
<b>Paraparesia espástica tropical</b>	Curso subagudo	Anticorpos HTLV-I
<b>SIDA</b>	Curso subagudo	Anticorpos HIV

SIDA= síndrome de imunodeficiência adquirida

Tabela 8- Outros diagnósticos diferenciais

<b>Doença</b>	<b>Características clínicas que diferem da PEH</b>	<b>Meios complementares úteis para o diagnóstico</b>
<b>Distonia responsiva à dopa</b>	Flutuação diurna; responde a baixa dose de levodopa-carbidopa	Prova terapêutica com baixa dose de levodopa-carbidopa

A Esclerose Lateral Primária (ELP) é um diagnóstico diferencial possível e que deve ser equacionado. O facto de ser um diagnóstico de exclusão torna necessária a exclusão de outras patologias que justifiquem o quadro. É uma doença neurodegenerativa que envolve os neurónios motores superiores e que se apresenta habitualmente entre os 40 e os 60 anos de idade com uma síndrome lentamente progressiva da via piramidal com atingimento dos membros inferiores, que pode evoluir com envolvimento dos membros superiores. Foram publicados estudos de EMT em alguns pacientes com ELP que mostraram uma condução motora central anormal para os membros superiores e inferiores. As respostas evocadas motoras foram frequentemente ausentes com prolongamento marcado do TCMC. Os resultados obtidos na EMT, apoiam um possível diagnóstico de ELP. (9) O início com características pseudobulbares, com alterações da fala, riso e choro forçados e problemas de deglutição também é possível. (24) A doente cumpre todos os critérios de diagnóstico clínicos propostos por *Pringle et al.* para a ELP (em Anexo 8). De entre os achados sugestivos adicionais não se encontrou na RM CE de 2012 sinais de atrofia focal do giro pré-central que, histologicamente, se traduz na ausência de células de Betz (células piramidais com tamanho superior a 50 µm), nas camadas III e V do córtex cerebral (Figura 6), geralmente presente numa fase avançada da doença. (26)

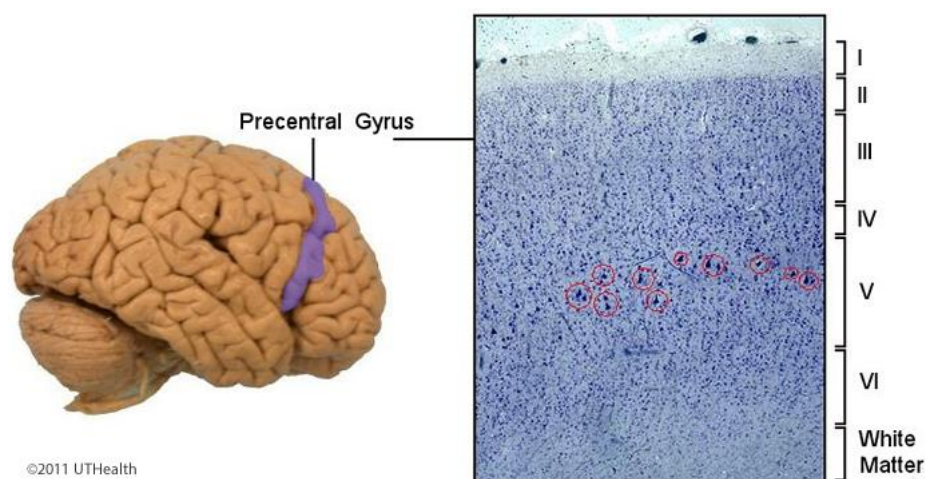


Figura 6- Camadas histológicas do córtex cerebral- células de Betz na camada V. (25)

A ELA, por sua vez, cursa habitualmente com envolvimento do NMS e NMI, embora o envolvimento do NMI possa aparecer mais tarde no curso da doença. Se há envolvimento do NMI é expectável alterações na eletromiografia, que não aparecem nos casos de PEH não complicada ou de ELP. A eletromiografia da nossa doente não tinha alterações pelo que, e apoiada no exame objetivo, não parece haver envolvimento do NMI. A doente deste estudo apresenta uma personalidade exuberante, com flutuações de humor, com achados sugestivos de envolvimento do neurónio motor, que poderiam explicar-se em um contexto de demência frontotemporal, variante comportamental (DFTvc) associada a ELA, onde não existe necessariamente envolvimento cognitivo, podendo até ter um MMSE normal. (27) Teria sido importante investigar junto da família possíveis alterações do comportamento recentes. O

painel de genes estudado exclui ELA familiar por mutação nos genes *SOD1*, *TARDBP* e *VCP*, que representam 5-10% da totalidade dos casos. Os genes *TARDBP* e *VCP* associam-se também a DFT. Outros relacionados, e em que se excluem variantes pelo estudo realizado, são: *ALS2*, *ANG*, *CHMP2B* (associado também a DFTvc), *FIG4*, *FUS*, *OPTN*, *SIGMAR1*, *UBQLN2* e *VAPB*. Os estudos moleculares negativos não excluem a hipótese de ELA, pois a maioria dos casos são esporádicos tendo aqui a clínica um papel fundamental no diagnóstico, nomeadamente porque os sinais do segundo neurónio motor podem não ser evidentes ou podem surgir mais tarde. (28)

A clínica, idade de apresentação e os achados na RM não apoiam a hipótese de EM, uma vez que não há história de exacerbações intercaladas com períodos livres de doença, a forma mais frequente de apresentação, embora seja possível o subtipo de esclerose múltipla, variante primária progressiva (EMPP), com uma idade de início dos sintomas mais avançada e com uma evolução paulatina; não existe neurite ótica que faz também diagnóstico diferencial com neuromielite ótica; nem sinal de *Lhermitte* ao exame objetivo. A RM ponderada em T2 e FLAIR detetou um hipersinal focal inespecífico subcortical frontal inferior esquerdo, sendo mais frequente na EM os achados de múltiplos focos de hipersinal na substância branca, particularmente na região periventricular (“dedos de *Dawson*”). (29)

As ataxias espinocerebelosas, da qual faz parte a doença de Machado-Joseph, subtipo mais frequente em Portugal, devem também ser equacionadas. Isoladamente, a ataxia é um sinal pouco específico e que pode resultar de lesão ou disfunção de vários sistemas envolvidos na coordenação do movimento. As ataxias hereditárias são um grupo de doenças neurodegenerativas raras, de causa genética ou presumivelmente genética, que se caracterizam fenotipicamente pela presença variável de algum tipo de ataxia, associada a outros sinais neurológicos e sistémicos. A relação fenótipo-genótipo não é estreita, existindo uma elevada sobreposição fenotípica entre genótipos, em que mutações no mesmo gene produzem fenótipos distintos, incluindo outras patologias neurológicas como as paraparesias espásticas e as neuropatias hereditárias. Nas ataxias espinocerebelosas AD ou SCA (*spinocerebellar ataxias*), a ataxia é frequentemente precedida, acompanhada ou sucedida por outras manifestações não cerebelosas como a neuropatia periférica, sinais piramidais, parkinsonismo, coreia, entre outras. A causa mais comum é a expansão de tripletos na região codificante, cuja instabilidade dos alelos expandidos origina o fenómeno de antecipação (início mais precoce e maior gravidade da doença em gerações sucessivas). A idade de início dos sintomas varia entre os 30 e 50 anos e, frequentemente, há história de doença na família. De entre as AD, as que mais frequentemente se associam a piramidalismo são as SCA tipo 1,3,5,7, 8, 12 e 35. As ataxias AR cursam habitualmente com ataxia de início precoce, antes dos 20 anos, associada a outros sinais neurológicos, muitos deles sobreponíveis aos achados da forma complexa de PEH. Nas formas AR, sinais piramidais estão descritos em mutações nos genes *FRDA*, *TTPA*, *SACS*, *CYP27* e *ABCB7*. (30) O painel de genes estudado exclui quadros que cursam com ataxia, associada à mutação nos genes *ABCB7* (Ataxia e anemia sideroblástica ligadas ao X), *AFG3L2* (SCA38), *CLCN2* (leucoencefalopatia com ataxia), *ELOVL4* (SCA 34), *MARS2* (SPAX3-

Ataxia espástica 3 AR), *MTPAP* (SPAX4- Ataxia espástica 4 AR), *SACS* (Ataxia espástica AR de *Charlevoix-Saguenay*), *STUB1* (SCA 48 e SCAR16- Ataxia espinocerebelosa 16 AR) e *VAMP1* (SPAX1- Ataxia espástica 1 AR). (31)

Em indivíduos com suspeita clínica de ataxia, mas geneticamente não classificados, é frequente encontrar PEM anormais, com aumento moderado do TCMC, com amplitudes habitualmente normais. (9)

As Leucodistrofias são doenças hereditárias desmielinizantes que afetam a substância branca do sistema nervoso central, com ou sem envolvimento do sistema nervoso periférico. Cursa habitualmente com hipotonia na primeira infância, que progride para espasticidade ao longo do tempo. O painel de genes estudado exclui a Adrenoleucodistrofia e Adrenomieloneuropatia (*ABCD1*), a Doença de Krabbe (*GALC*), Doença de Alexander (*GFAP*), Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e medula e aumento do lactato (*DARS2*) e Síndrome de Aicardi-Goutières associada a mutação nos genes *RNASEH2B*, *SAMHD1* e *ADAR*. (32)

Anomalias estruturais da medula espinal estão potencialmente excluídas pela ausência de características imagiológicas sugestivas de conflito de espaço importante a condicionar a clínica. A RM CE descreve uma charneira crânio-vertebral sem sinais de conflito de espaço, sem evidência de deslocamento inferior das amígdalas cerebelares, que em termos de imagem, se presente, apoiaria o diagnóstico de Malformação de Arnold-Chiari. (33) Na RM cervical e lombar há achados sugestivos de espondilose cervical e lombar que não causa compromisso significativo ao ponto de condicionar a clínica da doente.

Causas metabólicas são causas improváveis neste contexto, por condicionarem uma clínica na grande maioria dos casos de neuropatia periférica com alterações sugestivas nos exames laboratoriais. (23) Excluiu-se Xantomatose cerebrotendinosa (*CYP27A1*). (31) O painel de genes estudado excluiu distonia responsiva à dopa por mutação no gene *GCH1*, *TUBB4A* e *SPR*. (34)

Causas infecciosas são causas improváveis num contexto socioepidemiológico irrelevante, sem viagens recentes ou comportamentos sexuais de risco, que pudessem fazer pensar em neurosífilis, SIDA ou mielopatia associada ao HTLV-1, as últimas duas associadas a evolução subaguda. (23) Possíveis causas infecciosas foram excluídas por exames laboratoriais.

## 4.4 Tratamento

Causas potencialmente reversíveis ou tratáveis foram excluídas pelo que, independentemente do diagnóstico, o tratamento assenta essencialmente no controlo de sintomas.

As opções de tratamento, que apesar de não curativas, aliviam os sintomas relacionados com a espasticidade, incluem medidas farmacológicas e/ou não farmacológicas. Estas opções devem fazer parte de um programa de neuroreabilitação e usadas de forma isolada ou em combinação com duas ou mais modalidades de tratamento. De entre as farmacológicas, são opções as formulações injetáveis e não injetáveis como a seguir se apresentam: (7)

Tabela 9- Medidas farmacológicas

Não injetável	Injetável
Baclofeno	Baclofeno intratecal
Tizanidina	Toxina Botulínica
Dantroleno	Fenol
Diazepam	
Gabapentina	
Nabiximol	
Eperisona	

Em Portugal, não estão comercializados o Nabiximol e a Eperisona. (35) Os bloqueadores químicos injetáveis provocam neurólise por diferentes mecanismos, resultando em diminuição da excitabilidade corticoespinal. (36)

O espectro das medidas não farmacológicas é vasto, e a maioria recorre a equipamentos de tecnologia avançada das quais se destacam:

Tabela 10- Medidas não farmacológicas

Termoterapia	NMNI
Crioterapia	rEMT
Neurorobótica	Transcranial direct current stimulation (tDCS)
Terapia por ondas de choque extracorporais	Whole-body vibration
Estimulação elétrica neuromuscular	Vibração muscular focal
Neuroestimulação elétrica transcutânea	Neurocirurgia
Terapia com ultrassons	Auxiliares ortopédicos
Fisioterapia	Terapia ocupacional

A doente deste estudo está sob tratamento com Tizanidina 2mg *per os* (manhã e noite), com bom controlo sintomático, e realiza fisioterapia em piscina aquecida, sem necessidade de auxiliares de marcha. Já realizou fisioterapia e *Yoga* que refere terem sido benéficas para o equilíbrio.

## 4.5 Aconselhamento genético

Na presença de uma etiologia genética, o aconselhamento genético é importante, mesmo que empírico, baseado no diagnóstico clínico e na história familiar. O aconselhamento genético, que se entende por fornecer aos indivíduos e respetivos familiares informações sobre a natureza, hereditariedade e implicações da doença, assume particular importância na tomada de decisões médicas e pessoais. A este propósito, a história familiar deve incluir a história de pelo menos três gerações, com atenção a outros que possam ter a doença e que por isso não devem ser desprezados. A documentação de achados relevantes em familiares pode ser feita com base na história clínica, exame neurológico ou exames previamente realizados. (5)

Do estudo genético realizado, nenhuma das variantes encontradas parece explicar o quadro da doente. Segundo a própria, não há história de familiares com a mesma sintomatologia que a sua, embora não se possa assumir a inexistência de alterações neurológicas, ainda que subtis, por não ter sido feito o estudo dos familiares. Na possibilidade de realização de estudo genético dos progenitores, e na eventualidade de ser encontrada a variante no gene *IFIH1*, este achado apoiaria a hipótese de não ser esta variante a causar o fenótipo da doente. O mesmo não se afirmaria com segurança se o estudo fosse dirigido aos descendentes, pela possibilidade de desenvolverem o quadro mais tarde.

Ainda que, a ausência de história nos familiares seja subjetiva por apenas ter sido fornecida pela doente, não comprovada com exame neurológico, de neuroimagem ou estudo genético, pode-se aceitar com algum grau de confiança a ausência de doença dos progenitores, uma vez que é frequente uma expressão fenotípica com fraqueza, espasticidade ou outras alterações específicas da forma complexa da doença. Contudo, não é desprezível a hipótese de se terem atribuído, incorretamente, possíveis alterações a outro diagnóstico. A idade de início pode ser variável intra- ou- interfamiliar (5), no entanto seria de esperar que já tivessem desenvolvido clínica. Tendo em conta as possibilidades, com as limitações de aferição associadas, devem ser consideradas como hipóteses possíveis de hereditariedade na suspeita de PEH:

- a) PEH AD- a maioria dos indivíduos diagnosticados com PEH AD têm um progenitor afetado, no entanto a ausência de história familiar não exclui PEH associada a esta forma de hereditariedade uma vez que o indivíduo pode ter adquirido uma mutação *de novo*. A frequência de mutações esporádicas para a forma AD é desconhecida, no entanto deve ser pensada especialmente se se prevê que tenha impacto prognóstico para os descendentes. Para a forma de hereditariedade AD, cada descendente de um heterozigoto tem 50% de probabilidade de herdar a variante patogénica e, por isso, expressar a doença em heterozigotia. O risco de os irmãos desenvolverem doença depende do *status* genético dos pais; hipoteticamente, se um dos pais tem um alelo mutado o risco dos irmãos herdarem a mutação é de 50%. (5). Os progenitores da doente em estudo são aparentemente saudáveis, poderão ser homozigotos normais (aa). Se o alelo dominante fosse o “A” então seria de esperar um fenótipo de doença em

heterozigotia (Aa), excluindo-se esta possibilidade para os progenitores. Apesar da probabilidade de herdar um alelo mutado de um progenitor ser 0% (Figura 7), continua a ser possível no caso de se tratar de uma mutação *de novo*. (5)

	a	a	
a	aa	aa	p(Aa) ou (AA)= 0%
a	aa	aa	

Figura 7- Probabilidade de herdar um alelo mutado com progenitores saudáveis (forma AD)

- b) PEH AR: as formas AR não estão associadas a doença em gerações consecutivas uma vez que, para expressarem doença, têm de estar em homozigotia para o gene mutado (em dois alelos) pelo que, a ausência de história familiar é frequente. Os indivíduos considerados portadores são heterozigotos (Aa) e assintomáticos. Nesta forma de transmissão, ambos os progenitores de um indivíduo doente (AA) são obrigatoriamente heterozigotos e, por isso, portadores de um alelo mutado. No momento da concepção, os irmãos têm 25% de probabilidade de serem afetados (AA), 50% de probabilidade de serem portadores assintomáticos (aA) e 25% de serem saudáveis não portadores (aa) (Figura 8). Se um indivíduo é doente (AA), então os irmãos saudáveis têm 2/3 de probabilidade de serem portadores (aA)). Os filhos de um indivíduo com PEH AR (AA) são obrigatoriamente heterozigotos para um alelo que causa a doença, o que não significa que venham a ter expressão clínica da doença, a menos que o outro progenitor seja, pelo menos, portador da mutação (aA), com probabilidade associada de 50% de serem homozigotos e, por isso, doentes (Figura 9). (5)

	A	a	
A	AA	Aa	p(AA)= 25% p(Aa)= 50% p(aa)= 25%
a	aA	aa	

Figura 8- Probabilidade de desenvolver doença (AA) se progenitores portadores saudáveis (aA)

	A	A	
a	aA	aA	p(Aa)= 100%
a	aA	aA	

	A	A	
A	AA	AA	p(AA)= 50% p(Aa)= 50%
a	aA	aA	

Figura 9- Probabilidade de a descendência desenvolver doença se mãe doente (AA) e pai saudável não portador (aa) ou portador (aA)

- c) PEH Ligada ao X: uma vez que a doente é do sexo feminino (XX), a variante patogénica pode ser herdada da mãe, do pai ou ser uma mutação *de novo*, aspetos que podem ser estudados com a avaliação detalhada dos progenitores. O risco de os irmãos serem afetados depende do *status* genético dos pais. Se a mãe for portadora da variante patogénica tem 50% de probabilidade de transmitir aos descendentes (dois cromossomas X), sendo que os descendentes do sexo masculino (XY) que adquirirem o alelo mutado (hemizigotos) vão ter a doença, enquanto que os do sexo feminino serão heterozigotos saudáveis. (5)
  
- d) PEH Mitocondrial: dos progenitores, apenas a mãe tem probabilidade de transmitir a variante patogénica *MT-ATP6*, através das mitocôndrias presentes no citoplasma do ovócito, que pode ou não ter sintomas. Independentemente do sexo, dependendo do número de mitocôndrias mutadas (*status* genético da mãe), os descendentes poderão herdar a variante patogénica. (5)

Considerando a possibilidade de uma paraparésia de causa hereditária, com estudos genéticos não conclusivos para a variante patogénica, pouco se pode aferir quanto à hereditariedade. A ausência de história familiar relevante, com clínica sugestiva de doença, pede uma atitude prudente e cautelosa no que respeita ao aconselhamento. Alguns doentes são, correta ou incorretamente, diagnosticados com ELP. A ausência de história familiar não reflete a hereditariedade associada à doença, podendo ser uma PEH AR e, por isso, com menor probabilidade de transmissão à descendência, bem como uma PEH ligada ao X, PEH AD com penetrância incompleta, mutação *de novo*, PEH mitocondrial ou falsa paternidade. (5)



## 5. Conclusões e Perspetivas Futuras

O estudo realizado, não confirma nem exclui uma possível PEH, uma vez que nem todos os genes relacionados foram testados, e por não se poder excluir a hipótese de novas variantes estarem geneticamente relacionadas. Neste contexto, alguns dos genes não testados, pelas características clínicas e idade de início dos sintomas, são muito pouco prováveis, conforme descrito nas tabelas de genes em **Anexo 4-7**. Teria sido importante o estudo dos familiares, particularmente os pais, para perceber se pessoas sem sintomas têm as mesmas variantes identificadas no teste genético realizado, o que desfavorecia ser patogénica. Os exames de imagem e a EMT apoiam um possível diagnóstico de PEH, mas também não excluem outras possibilidades.

A pEMT como ferramenta de diagnóstico, permitiu avaliar a progressão da doença num intervalo de dois anos, com agravamento dos resultados, e já fora dos valores de normalidade na segunda avaliação, que apoia a evolução paulatina dos sintomas. Tem também um papel importante no diagnóstico diferencial, sugerindo-se a avaliação bilateral para investigar possíveis assimetrias, relacionando-as com a clínica da doente.

Este estudo de caso descreve uma doente com paraparésia espástica progressiva, com ataxia associada, cujos exames de neuroimagem, laboratoriais e testes genéticos anteriormente realizados foram inconclusivos. Alargou-se o estudo, com aumento do painel de genes estudado e estudo da via piramidal através de pEMT, com impacto na avaliação da progressão da doença. Um diagnóstico baseado numa entrevista clínica e exame físico exaustivo, que permitam orientar uma sequência lógica e eficiente de exames complementares de diagnóstico, é a melhor estratégia de priorização do estudo, tentando identificar características fenotípicas com valor discriminativo, relacionando-as com o seu contexto socioepidemiológico.

O avanço notável na ciência, em particular na genética, auspicia uma nova era em que diagnósticos clínicos podem ser confirmados, com novas técnicas de sequenciação genética mais rápidas, eficazes, eficientes e potencialmente mais económicas, como a *next generation sequencing* e a *whole exome sequencing*, que permitem pesquisar mutações num grande número de genes, simultaneamente. A utilização indiscriminada de painéis enfatiza a problemática das variantes de significado indeterminado, já características dos estudos moleculares, mas exponenciados à escala dos painéis genéticos. (30) O estudo realizado em 2018 reflete sobre esta problemática, uma vez que as variantes de significado incerto identificadas, não confirmam um diagnóstico.

A PEH pertence ao grupo de doenças neurodegenerativas raras, genética e clinicamente heterogéneas, que se caracteriza por alterações na marcha, espasticidade e hiperreflexia dos membros inferiores, com ou sem outros achados neurológicos que permitam a distinção entre a forma complexa e a forma pura de doença, respetivamente. (5)

A elevada variabilidade e sobreposição fenotípica e genotípica cria barreiras ao diagnóstico diferencial, em que a pesquisa genética individual se torna facilmente num processo moroso e complexo nas decisões de priorização clínica dos vários diagnósticos. A categorização em grandes grupos de diagnóstico facilita a organização, embora inadvertidamente se possa cometer o erro de separar condições em que há *overlap* clínico e dessa forma poderem pertencer a um mesmo espectro diagnóstico.

A ELP, a ELA sem sinais evidentes de envolvimento de segundo neurónio motor e as ataxias espinocerebelosas são diagnósticos diferenciais possíveis, quer pelos achados ao exame objetivo, quer pelos achados em exames complementares de diagnóstico como RM e EMT. Os exames de neuroimagem excluem doenças estruturais pela ausência de características imagiológicas sugestivas de conflito de espaço importante a condicionar a clínica. O painel de genes estudado exclui a Adrenoleucodistrofia e Adrenomieloneuropatia (*ABCD1*), a Doença de Krabbe (*GALC*), Doença de Alexander (*GFAP*), Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e medula e aumento do lactato (*DARS2*), Síndrome de Aicardi-Goutières associada a mutação nos genes *RNASEH2B*, *SAMHD1* e *ADAR*, Xantomatose cerebrotendinosa (*CYP27A1*), ELP e ELA juvenil associadas à mutação no gene *ALS2*, Ataxia e anemia sideroblástica ligadas ao X (*ABCB7*), a SCA 38 (*AFG3L2*), Leucoencefalopatia com ataxia (*CLCN2*), SCA 34 (*ELOVL4*), Ataxia espástica 3 AR (*MARS2*), Ataxia espástica 4 AR (*MTPAP*), Ataxia espástica AR de *Charlevoix-Saguenay* (*SACS*), SCA 48 e Ataxia espinocerebelosa 16 AR (*STUB1*), Ataxia espástica 1 AR (*VAMP1*) e Distonia responsiva à dopa por mutação no gene *GCH1*, *TUBB4A* e *SPR*, como causas da paraparésia. (31)

Nesta fase, uma abordagem multidisciplinar com referenciação a um centro clínico especializado no diagnóstico neurogenético para revisão do fenótipo e orientação do estudo genético posterior, parece ser uma atitude sensata. No caso das ataxias hereditárias, existem já diversos painéis de genes comercializados, normalmente agregados de acordo com o tipo de hereditariedade. (30)

Para qualquer das hipóteses colocadas e independentemente de qual seja diagnóstico, o prognóstico da doença não se altera porque, para qualquer uma das situações, o tratamento passa apenas pelo controlo dos sintomas, não alterando o curso da doença. Situações potencialmente reversíveis e tratáveis, e por isso com impacto no prognóstico, foram excluídas.

A doente tem os seus sintomas controlados com Tizanidina 2mg duas vezes ao dia, sem necessidade de auxiliares de marcha, e independente nas atividades de vida diárias. Não se sugere mudança de terapêutica, embora se incentive a realização de fisioterapia e hidroginástica.

Por não ter sido demonstrada uma associação entre a clínica da doente e uma doença hereditária, deverá o aconselhamento genético ser diferido, pese embora o facto de não se excluir a possibilidade de transmissão à descendência.

## Bibliografia

1. McDermott CJ, White K, Bushby K, Shaw PJ. Hereditary spastic paraparesis: A review of new developments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(2):150-60. doi: 10.1136/jnnp.69.2.150.
2. Loureiro J. Hereditary spastic paraplegia: A clinical and genetic study [PhD thesis] [Internet]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2012 [cited 2018 Dec 12]. Available from: <https://hdl.handle.net/10216/75381>
3. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174-83. doi:10.1159/000358801.
4. Faber I, Pereira ER, Martinez ARM, França Jr M, Teive HAG. Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Nov;75(11):813-8. doi:10.1590/0004-282x20170160.
5. Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editor. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019; 2000.
6. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858-82. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.010.
7. Leo A, Naro A, Molonia F, Tomasello P, Saccà I, Bramanti A, Russo M, Bramanti P, Quartarone A, Calabrò RS. Spasticity Management: The Current State of Transcranial Neuromodulation. *PM R*. 2017;9(10):1020-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.03.014.
8. Barker A, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106-7. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
9. Hallet M, Sudhansu C. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann; 2005.
10. Santana I, Duro D, Lemos R, Costa V, Pereira M, Simões MR, Freitas S. Mini-mental state examination: Avaliação dos novos dados normativos no rastreio e diagnóstico do défice cognitivo. *Acta Med Port*. 2016;29(4):240-8. doi: 10.20344/amp.6889.

11. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, Bittner C, Fialka-Moser V. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med.* 2008;40(8):665-71. doi: 10.2340/16501977-0235.
12. Bohannon R, Smith M. Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity. *Phys Ther.* 1986;67(2):206-7. doi: 10.1007/978-1-4471-5451-8\_105.
13. Chrestian N, Dupré N, Gan-Or Z, Szuto A, Chen S, Venkitachalam A, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Brisson JD, Warman-Chardon J, Ahmed S, Ashtiani S, MacDonald H, Mohsin N, Mourabit-Amari K, Provencher P, Boycott KM, Stavropoulos DJ, Dion PA, Ray PN, Suchowersky O, Rouleau GA, Yoon G . Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet.* 2016;3(1). doi: 10.1212/NXG.000000000000122.
14. Campos C, Silva R, Ribeiro MM, Lança L. Lesões da substância branca por ressonância magnética: uma avaliação entre as ponderações DWI e T2 FLAIR. *Saúde e Tecnol.* 2013;(9):16-23. doi: 10.25758/set.594.
15. Converse PJ, Hamosh A. 606951: INTERFERON-INDUCED HELICASE C DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1; IFIH1 [Internet]. OMIM; 2002 May 16 [updated 2019 Jan 17; cited 2019 Feb 17]. Available from: <https://omim.org/graph/linear/606951>
16. Kniffin CL, Hamosh A. AICARDI-GOUTIERES SYNDROME 7; AGS7 [Internet]. OMIM; 2014 Jun 12 [updated 2019 Jan 17; cited 2019 Feb 17]. Available from: <https://omim.org/entry/615846>
17. O'Neill MJF, McKusick VA. SINGLETON-MERTEN SYNDROME 1; SGMRT1 [Internet]. OMIM; 1986 Jun 2 [updated 2015 Apr 7; cited 2019 Mar 12]. Available from: <https://omim.org/entry/182250>
18. IFIH1 interferon induced with helicase C domain 1 [Internet]. gnomAD Browser; 2019 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000115267>
19. Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Sep 1;85(9):1024-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-306981.
20. McKusick VA, Kniffin CL. CHEDIAK-HIGASHI SYNDROME; CHS [Internet]. OMIM; 1986 Jun 3 [updated 2015 Jul 2; cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/214500>

21. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*. 2014;261:518-39. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.06.011.
22. Battini R, Fogli A, Borghetti D, Michelucci A, Perazza S, Baldinotti F, Conidi ME, Ferreri MI, Simi P, Cioni G. Clinical and genetic findings in a series of Italian children with pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):150-7. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03102.x.
23. Fink JK, Heiman-Patterson T, Bird T, Cambi F, Dubé MP, Figlewicz DA, Haines JL, Hentati A, Pericak-Vance MA, Raskind W, Rouleau GA, Siddique T. Hereditary spastic paraplegia: Advances in genetic research. *Neurology*. 1996;46(6):1507-14. doi: 10.1212/WNL.46.6.1507.
24. Brugman F, Wokke J. Esclerose Lateral Primária [Internet]. Orphanet; 2004 [updated 2004 Apr; cited 2019 Apr 1]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=PT&Expert=35689](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=PT&Expert=35689)
25. Neuroanatomy Online. McGovern Medical School at UTHealth Department of Neurobiology and Anatomy [image on the internet]. 2011 [cited 2019 Apr 2]. Available from: [https://nba.uth.tmc.edu/neuroanatomy/L8/Lab08p05\\_index.html](https://nba.uth.tmc.edu/neuroanatomy/L8/Lab08p05_index.html)
26. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF, Ebers GC. Primary lateral sclerosis: Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain*. 1992;115(2):495-520. doi:10.1093/brain/115.2.495.
27. Prado L de GR, Bicalho ICS, Magalhães D, Caramelli P, Teixeira AL, Souza LC. C9ORF72 and the FTD-ALS spectrum: a systematic review of neuroimaging studies. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(4):413-21. doi:10.1590/1980-57642015dn94000413.
28. Leigh N, Wijesekera L. Esclerose Lateral Amiotrófica[Internet]. Orphanet; 2011 [updated 2011 May; cited 2019 Apr 2]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PT&data\\_id=106&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Esclerose-lateral-amiotr-fica--ELA-&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Grupo de doen%E7as relacionadas=Esclerose-lateral-amiotr-fica--ELA-&t](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=106&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Esclerose-lateral-amiotr-fica--ELA-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo de doen%E7as relacionadas=Esclerose-lateral-amiotr-fica--ELA-&t)
29. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Hill M; 2015.
30. Gomes T, Guimarães J, Leão M, Moura C, Garrett C, Azevedo E, Massano J, Oliveira JP. Investigation of genetic aetiology in neurodegenerative ataxias: Recommendations from the group of neurogenetics of centro hospitalar São João, Portugal. *Acta Med Port*. 2017;30(6):502-12. doi:10.20344/amp.8797.

31. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD) [Internet]. 1997 [cited 2019 May 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
32. Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, Schmidt J, Knaap MS van der. Leukodystrophy Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editor. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019; 2014.
33. Cesmebasi A, Loukas M, Hogan E, Kralovic S, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. The Chiari malformations: A review with emphasis on anatomical traits. *Clin Anat*. 2014;28(2):184-94. doi:10.1002/ca.22442.
34. Monteiro A, Massano J, Leão M, Garrett C, Moura C, Azevedo E, Guimarães J, Oliveira JP, Castro P. Genetic study of primary dystonias: Recommendations from the centro hospitalar São João neurogenetics group. *Acta Med Port*. 2017;30(4):340-6. doi:10.20344/amp.8622.
35. INFARMED I. P. Infomed-Base de dados de medicamentos [Internet]. 2019 [cited 2019 May 13]. Available from: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
36. Hess D, Nishiwaki J, Liberatori MF, Eichinger FLF, Soares AV. Modalidades de tratamento da espasticidade uma revisão de literatura. *Cad Edu Saúde E Fis*. 2017;4(7):46-56. doi: 10.18310/2358-8306.v4n7.p46.

# Anexos

## Anexo 1- Formulário de Consentimento informado

### DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu \_\_\_\_\_ declaro ter sido esclarecida sobre o estudo de caso em que vou participar, no âmbito da Tese de Mestrado da aluna Inês Damásio de Sá, estudante de Medicina na instituição Universidade da Beira Interior, sob a orientação da Prof. Doutora Maria Assunção Vaz Patto. Estou ciente de que o objetivo deste estudo é meramente académico e que tenho direito a não participar sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo. Foram garantidas a privacidade e a confidencialidade dos dados clínicos e exames complementares fornecidos e preservação do anonimato. Pelo presente, manifesto expressamente a minha concordância e o meu consentimento livre e esclarecido para participar no estudo de caso acima descrito.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsáveis pelo estudo:

\_\_\_\_\_  
(orientador)

\_\_\_\_\_  
(aluno)

Covilhã, 10 de Maio de 2018

## Anexo 2- Formulário do *Mini-Mental State Examination*

### Mini Mental State Examination (MMSE)

#### 1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? \_\_\_\_\_  
Em que mês estamos? \_\_\_\_\_  
Em que dia do mês estamos? \_\_\_\_\_  
Em que dia da semana estamos? \_\_\_\_\_  
Em que estação do ano estamos? \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_

Em que país estamos? \_\_\_\_\_  
Em que distrito vive? \_\_\_\_\_  
Em que terra vive? \_\_\_\_\_  
Em que casa estamos? \_\_\_\_\_  
Em que andar estamos? \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_

#### 2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra \_\_\_\_\_  
Gato \_\_\_\_\_  
Bola \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_

#### 3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27\_ 24\_ 21\_ 18\_ 15\_

Nota: \_\_\_\_

#### 4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pe di há pouco para de corar".

Pêra \_\_\_\_\_  
Gato \_\_\_\_\_  
Bola \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_

#### 5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:

Relógio \_\_\_\_\_  
Lápis \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: \_\_\_\_

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha seguida com as duas mãos.

Pega com a mão direita \_\_\_\_

Dobra ao meio \_\_\_\_

Coloca orde de de \_\_\_\_

Nota : \_\_\_\_

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo a palavra K-se a frase.

Fechou os olhos \_\_\_\_

Nota : \_\_\_\_

e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase :

Nota : \_\_\_\_

6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais line rectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia:

Nota : \_\_\_\_

TOTAL (Máximo 30 pontos) : \_\_\_\_

<p><u>Considera-se com defeito cognitivo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• alfabetos ≤ 15 pontos</li><li>• 1 a 11 anos de escolaridade ≤ 22</li><li>• com escolaridade superior a 11 anos ≤ 27</li></ul>
---

### Anexo 3- Escala de *Ashworth* Modificada

0	No increase in muscle tone
1	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release or by minimal resistance at the end of the range of motion when the affected part(s) is moved in flexion or extension
1+	Slight increase in muscle tone, manifested by a catch, followed by minimal resistance throughout the remainder (less than half) of the ROM <sup>9</sup>
2	More marked increase in muscle tone through most of the ROM, but affected part(s) easily moved
3	Considerable increase in muscle tone, passive movement difficult
4	Affected part(s) rigid in flexion or extension
<b>Muscle tested:</b> _____ <b>Score:</b> _____	

---

<sup>9</sup> ROM- range of motion

## Anexo 4- Genes e características clínicas distintivas (PEH AD)

Genes <sup>1</sup>	Designação PEH	Tipo de PEH	Início	Características clínicas distintivas	Outros
<i>ADAR</i>	Não atribuído	Pura	Primeira infância	Padrão anormal de expressão de interferon determinado por ensaio de PCR de transcrição reversa	Relatado em um único indivíduo hispânico
<i>ALDH18A1</i>	SPG9A	Complexa	Adolescência até à idade adulta (1 sujeito com início na infância)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cataratas</li> <li>- Refluxo gastroesofágico</li> <li>- Neuronopatia motora</li> </ul> Variavelmente presente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disartria</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Défice cognitivo</li> </ul>	Raro Alelo PEH AR (SPG9B)
<i>ATAD3A</i>	Não atribuído	Complexa	Início precoce	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiotrofia</li> <li>- Movimentos hipercinéticos</li> </ul> Pode ser confundido com paralisia cerebral hipercinética	Raro
<i>ATL1</i>	SPG3A	Pura	Infância (raramente início em adulto)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A progressão pode ser mínima com curso estático.</li> <li>- Pode-se apresentar como paralisia cerebral diplérgica espástica</li> <li>- Fenótipo complicado com neuropatia periférica ou falha autonómica</li> </ul>	80% das PEH AD de início precoce 10% -15% de todas as PEH AD
<i>BICD2</i>	Não atribuído	Complexa	Infância ou adulto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Início na infância associado à SMA com sinais e contraturas variáveis</li> <li>- Início no adulto associado a amiotrofia leve</li> </ul>	Raro
<i>BSCL2</i> <sup>2</sup>	SPG17	Complexa	Adulto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiotrofia distal afetando mãos e pés</li> <li>- Neuropatia motora</li> <li>- Pode ser indistinguível da ELA</li> </ul>	Raro
<i>CPT1C</i>	SPG73	Pura	Início da idade adulta	Deformidade do pé pode estar presente.	Em uma família
<i>DNM2</i> <sup>3</sup>	Não atribuído	Complexa	Antes dos 20 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polineuropatia axonal pode estar presente.</li> <li>- Amiotrofia distal leve dos pés</li> </ul>	Em uma família
<i>ERLIN2</i>	SPG18 <sup>4</sup>	Pura	Juventude à idade adulta	Nenhum	- Em uma família

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

					Maioria das variantes patogénicas associadas à forma AR (ver ANEXO2)
<i>HSPD1</i>	SPG13	Pura	Idade adulta	Amiotrofia distal leve	Raro
<i>KIDIN220</i>	Síndrome da paraplegia espástica, défice cognitivo, nistagmo, obesidade		Pré-natal Neonatal		
<i>KIF5A<sup>4</sup></i>	SPG10	Complexa	Jovem ou adulto	- Polineuropatia - <i>Pes cavus</i>	- 1% -2% de todas as PEH AD - 5% -8% de todas as PEH AD complicadas
<i>NIPA1</i>	SPG6	Pura	Idade adulta (início na infância é raro)	- Fraqueza grave e espasticidade - Rapidamente progressista - Raramente, complicado por epilepsia ou neuropatia periférica	Raro (~ 1% das PEH AD)
<i>ATP2B4 (PMCA4)</i>	Não atribuído	Pura	Idade adulta	Nenhum	Em uma família
<i>REEP1</i>	SPG31	Pura	Variável da 2 <sup>a</sup> -7 <sup>a</sup> décadas	Amiotrofia leve variavelmente presente.	Comum, 4% - 6% de todas as PEH AD
<i>REEP2</i>	SPG72	Pura	Muito cedo, idade média 4 anos	- Problemas musculoesqueléticos - Tremor postural leve	- Raro - AD ou AR
<i>RTN2</i>	SPG12	Pura	Antes dos 20 anos	Nenhum	5% das PEH AD de início precoce, mas raros em geral
<i>SLC33A1</i>	SPG42	Pura	Início da idade adulta	- Lentamente progressivo - <i>Pes cavus</i> ligeiro	Única família conhecida
<i>SPAST</i>	SPG4	Pura ou complexa	Variável, desde a infância até à 7 <sup>a</sup> década	- Défice cognitivo e demência comum - Amiotrofia distal presente de forma variável - Fenótipo complicado com ataxia presente de forma variável	40% das PEH AD
<i>SPG7</i>	SPG7	Pura ou complicada	Jovem ou adulto	- Disartria - Ataxia - Atrofia ótica - Paralisia supranuclear - Anormalidades mitocondriais na biópsia do músculo esquelético	Herança AD sugerida para algumas variantes patogénicas, mas no geral isso é raro
<i>SPG19</i>	SPG19	Pura	Adulto		
<i>SPG29</i>	SPG29	Complexa	Adolescência	- <i>Pes cavus</i> - Hérnia de hiato - Hipoacúsia - Hiperbilirrubinemia	

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

SPG36	SPG36	Complexa	Variável	- Polineuropatia sensorial	
SPG37	SPG37	Pura	Variável		
SPG38	SPG38	Complexa	Variável	- Amiotrofia dos pequenos músculos da mão - Polineuropatia	
SPG41	SPG41	Pura	Adolescência		
VCP	Não atribuído	Paraplegia espástica- D.Paget; Afasia progressiva 1ª tipo não fluente; DFT com DNM; CMT AD tipo 2; ELA; miopatia com corpos de inclusão- D.Paget- DFT; variante comportamental da DFT			
WASHC5	SPG8	Pura	Idade adulta (raros casos relatados com início na infância)	Défice motor grave em alguns indivíduos	Raro (~ 1% das PEH AD)
TUBB4A <sup>5</sup>	Não atribuído	Complexa	Jovem	- Ataxia cerebelar - Evidência de hipomielinização na RM	Raro
ZFYVE27	SPG33	Pura	Idade adulta	<i>Pes cavus</i> ligeiro	Única família conhecida

Adaptado a partir de Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. GeneReviews®

2015

2018

CMT = Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth

DFT= Demência frontotemporal

DI-CMT = Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth intermediária dominante

DNM= Doença do neurónio motor

SMA= spinal muscular atrophy

<sup>1</sup> Os genes estão listados por ordem alfabética.

<sup>2</sup> Alelo com neuropatia motora hereditária distal tipo V (dHMN-V) e variantes da doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2

<sup>3</sup> Alelo com CMT2M; DI-CMTB, miopatia centronuclear; síndrome da contratura congénita letal tipo 5

<sup>4</sup> Alelo para doença de Charcot-Marie-Tooth axonal CMT2A e ELA25 (susceptibilidade a ELA)

<sup>5</sup> Alelo com leucodistrofia hipomielinizante tipo 6 e distonia autossómica dominante tipo 4

## Anexo 5- Genes e características clínicas distintivas (PEH AR)

Genes <sup>1</sup>	Designação PEH	Tipo de PEH	Início	Características clínicas distintivas	Outros
<i>SPG21 (ACP33)</i>	SPG21	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ataxia</li> <li>- Demência de início na idade adulta e parkinsonismo</li> <li>- Polineuropatia</li> <li>- Mutismo acinético em casos avançados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raro, descrito pela primeira vez na população Amish (mais tarde identificada em vários grupos étnicos)</li> <li>- Também conhecida como Síndrome Mast</li> </ul>
<i>ALDH18A1</i>	SPG9B	Complexa	Adolescência até à idade adulta (um sujeito com início na infância)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cataratas</li> <li>- Refluxo gastroesofágico</li> <li>- Neuronopatia motora</li> </ul> Variavelmente presente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disartria</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Défice cognitivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raro</li> <li>- Alelo com PEH AD (SPG9A)</li> </ul>
<i>ALDH3A2</i>	Não atribuído	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ictiose congênita</li> <li>- Distrofia macular</li> <li>- Leucodistrofia</li> <li>- Convulsões em ~40% dos pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raro</li> <li>- Mais comum em pessoas de ascendência sueca</li> <li>- Conhecido como Síndrome de Sjögren-Larsson</li> </ul>
<i>AMPD2</i> <sup>2</sup>	SPG63	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baixa estatura</li> <li>- Atrofia do corpo caloso</li> <li>- Alterações da substância branca</li> </ul>	Raro
<i>AP4B1</i>	SPG47	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo grave</li> <li>- Dismorfismo facial</li> <li>- Convulsões</li> <li>- Riso estereotípico com protrusão da língua</li> </ul>	Raro
<i>AP4E1</i>	SPG51	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo grave</li> <li>- Dismorfismo facial</li> <li>- Convulsões</li> <li>- Riso estereotípico com protrusão da língua</li> </ul>	Raro
<i>AP4M1</i>	SPG50	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo grave</li> <li>- Dismorfismo facial</li> <li>- Convulsões</li> <li>- Riso estereotípico com protrusão da língua</li> </ul>	Raro
<i>AP4S1</i>	SPG52	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo grave</li> <li>- Dismorfismo facial</li> <li>- Convulsões</li> <li>- Riso estereotípico com protrusão da língua</li> </ul>	Raro

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

<i>AP5Z1</i>	SPG48	Pura	Tipicamente idade adulta; raro na infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incontinência urinária</li> <li>- Parkinsonismo</li> <li>- Distonia</li> <li>- Atrofia do corpo caloso</li> <li>- Leucodistrofia</li> <li>- Atraso no desenvolvimento grave se início na infância</li> </ul>	Única família conhecida
<i>ARL6IP1</i>	SPG61	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polineuropatia motora e sensitiva</li> <li>- Acropatia</li> </ul>	Única família conhecida
<i>ARSI</i>	SPG66	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoplasia cerebelar e do corpo caloso</li> <li>- Colpocefalia</li> <li>- Défice cognitivo ligeiro</li> <li>- Polineuropatia</li> <li>- <i>Pes equinovarus</i></li> </ul>	
<i>ATL1</i>	SPG3A	Pura	Infância (raramente início em adulto)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressão pode ser mínima</li> <li>- Pode-se apresentar como paralisia cerebral diplérgica espástica</li> <li>- Fenótipo complicado com neuropatia periférica ou falha autonómica</li> </ul>	A herança de AR é muito rara.
<i>ATP13A2</i>	SPG78	Complexa	Infância adolescência idade adulta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disartria</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Atrofia cerebelar</li> <li>- Défice cognitivo</li> <li>- Demência</li> </ul>	
<i>B4GALNT1</i>	SPG26	Complexa	Jovem	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiotrofia</li> <li>- Disartria</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Atraso no desenvolvimento</li> <li>- Distonia</li> </ul>	
<i>BICD2</i>	Não atribuído	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiotrofia</li> <li>- Contraturas</li> </ul>	Raro
<i>C12orf65</i>	SPG55	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atraso no desenvolvimento</li> <li>- Diminuição da visão</li> <li>- Polineuropatia</li> <li>- Artrogripose</li> <li>- Sinais de encefalomiopatia mitocondrial, alguns classificados como Síndrome de Leigh</li> </ul>	Raro
<i>C19orf12</i>	SPG43	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiotrofia</li> <li>- Disartria</li> <li>- Múltiplas contraturas</li> <li>- Em alguns, neurodegeneração com deposição cerebral de ferro</li> </ul>	Raro
<i>CAPN1</i>	SPG76	Complexa	Adulto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Pes cavus</i></li> <li>- Ataxia</li> <li>- Função vesical anormal</li> <li>- Amiotrofia</li> </ul>	

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

<i>CCT5</i>	Não atribuído	Complexa	Infância (1-5anos)	- Diminuição da sensibilidade térmica e dolorosa - Acropatia	
<i>CYP2U1</i>	SPG56	Complexa	Infância	- Atraso no desenvolvimento grave - Distonia - Polineuropatia - Calcificação dos gânglios da base	Raro
<i>CYP7B1</i>	SPG5A	Pura ou complexa	Jovem ao início da idade adulta	- Ataxia - Polineuropatia - Sinais extrapiramidais - Sinais de leucodistrofia na RM	O SPG5A foi diagnosticado em 9 das 172 famílias com história de PEH AR. <sup>3</sup>
<i>DDHD1</i>	SPG28	Pura	Infância	Escoliose	Raro
<i>DDHD2</i>	SPG54	Complexa	Infância	- Atraso no desenvolvimento grave - Atrofia ótica - Atrofia do corpo caloso - Leucodistrofia	Raro
<i>ENTPD1</i>	SPG64	Complexa	Infância	- Défice cognitivo leve - Distúrbios comportamentais - Alterações da substância branca	Raro
<i>ERLIN1</i>	SPG62	Complexa	Infância	- Amiotrofia - Ataxia - Relatado fenótipo consistente com ELA de início em jovem	Raro
<i>ERLIN2</i>	SPG18	Complexa (raramente relatado em PEH AR)	Infância	- Atraso no desenvolvimento - Convulsões - Contraturas - Relatado fenótipo de esclerose lateral primária juvenil - Alelo com PEH AD pura	Raro
<i>FA2H</i> <sup>4</sup>	SPG35	Complexa	Infância	- Convulsões - Distonia - Parkinsonismo com deposição de ferro nos gânglios da base	Raro
<i>FARS2</i>	SPG77	Complexa	Infância	- Amiotrofia - Convulsões na infância	Única família (consanguinidade)
<i>FLRT1</i>	SPG68	Complexa	Infância	- Nistagmo - Atrofia ótica - Atrofia do corpo caloso - Polineuropatia - Amiotrofia	
<i>GAD1</i>	Não atribuído	Complexa	Infância	- Défice cognitivo moderado a grave - A única família relatada foi descrita como portadora de paralisia cerebral	Raros (única família relatada)
<i>GBA2</i>	SPG46	Complexa	Infância	- Atraso no desenvolvimento - Ataxia - Perda de audição - Polineuropatia	Raro

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

<i>GJC2</i> <sup>5</sup>	SPG44	Complexa	Infância	- Convulsões febris - Surdez - Espasmos episódicos - Grau variável de leucodistrofia	Raro
<i>GPT2</i>	Não atribuído		Infância	Síndrome pós-natal de microcefalia, hipotonia infantil, diplegia espástica, disartria e déficit cognitivo	
<i>GRID2</i> <sup>6</sup>	Não atribuído	Complexa	Infância	- Amiotrofia - Ataxia	Raro
<i>HACEC</i>	Não atribuído		Infância	Síndrome da paraplegia espástica, atraso psicomotor e convulsões	
<i>IBA57</i> <sup>7</sup>	SPG74	Complexa	Infância	- Atrofia ótica - Neuropatia periférica	Raro
<i>KIF1A</i> <sup>8</sup>	SPG30	Complexa	Infância	- Ataxia espástica - Polineuropatia	Raro
<i>KIF1C</i>	SPG58	Complexa	Infância	- Ataxia espástica - Distonia	Raro
<i>KLC2</i>	Não atribuído	Complexa	Infância	- Atrofia ótica - Neuropatia - Contraturas em fases tardias - Cognição permanece íntata	- Raro - Também conhecida como SPOAN (atrofia ótica, paraplegia espástica e neuropatia)
<i>KLC4</i>	Não atribuído	Complexa	Infância	- Ataxia - Múltiplas contraturas - Grau variável de leucodistrofia	Raro
<i>KY</i>			Neonatal Infância	Cifoesciose, Atrofia lateral da língua, PEH	
<i>LYST</i>	Não atribuído	Complexa	Adulto	- Polineuropatia - Ataxia cerebelar	Única família descrita (2014)
<i>MAG</i>	SPG75		Infância		
<i>MARS</i> <sup>9</sup>	SPG70	Complexa	Infância	- Síndrome nefrótica, polineuropatia - Déficit cognitivo leve - Também relatado CMT2 (axonal) de início tardio	Raro
<i>NT5C2</i>	SPG45	Complexa	Infância	- Atrofia ótica - Nistagmo - Estrabismo - Déficit cognitivo - Corpo caloso hipoplásico	Raro
<i>OPA3</i>	Não atribuído	Complexa	Infância	- Atrofia ótica - Coreia - Ataxia cerebelar - Demência - Atraso no desenvolvimento grave	
<i>PGAP1</i> <sup>10</sup>	SPG67	Complexa	Infância	- Tremor - Agenesia do corpo caloso - Hipomielinização	Raro

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

<i>PNPLA6</i> <sup>11</sup>	SPG39	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiotrofia</li> <li>- Anormalidades endócrinas com baixa estatura ou hipogonadismo hipogonadotrófico</li> <li>- Distrofia coriorretiniana</li> </ul>	Raro
<i>RAB3GAP2</i>	SPG69	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo</li> <li>- Catarata</li> <li>- Surdez</li> </ul>	
<i>REEP2</i>	SPG72	Pura	Primeira infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas musculoesqueléticos</li> <li>- Tremor postural leve</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raro</li> <li>- A herança pode ser dominante ou recessiva.</li> </ul>
<i>SELENOI</i>			Infância	Paraplegia espástica complexa AR por disfunção da via de Kennedy	
<i>SPART</i>	SPG20	Complexa	Jovem	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiotrofia distal</li> <li>- Baixa estatura</li> <li>- Cifoescoliose</li> <li>- Contraturas múltiplas dos membros</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raro</li> <li>- Mais entre populações Amish</li> </ul>
<i>SPG7</i>	SPG7	Pura ou complexa	Jovem ou adulto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disartria</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Atrofia ótica</li> <li>- Paralisia supranuclear</li> <li>- Anormalidades mitocondriais na biópsia do músculo esquelético</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5% -12% das PEH AR</li> <li>- Herança AD sugerida para algumas variantes patogénicas; permanece controverso</li> </ul>
<i>SPG11</i>	SPG11	Complexa	Infância ou início da idade adulta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atraso no desenvolvimento</li> <li>- Atrofia ótica</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Sinais pseudobulbares</li> <li>- Polineuropatia</li> <li>- Parkinsonismo responsivo à levodopa</li> <li>- Corpo caloso hipoplástico ou ausente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5% das PEH AR</li> <li>- 75% das PEH com atraso no desenvolvimento e hipoplasia de corpo caloso</li> </ul>
<i>SPG14</i>	SPG14	Complexa	Adulto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polineuropatia motora</li> <li>- Défice cognitivo</li> </ul>	
<i>SPG21</i>	SPG21	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demência</li> <li>- Atrofia do corpo caloso</li> <li>- Lesão da substância branca</li> <li>- Sinais cerebelares</li> <li>- Sinais extrapiramidais</li> <li>- Síndrome de desconexão inter-hemisférica</li> </ul>	
<i>SPG23</i> (1q24-q32) <i>DSTYK</i> (1q32.1)	SPG23	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo</li> <li>- Anomalias pigmentares</li> <li>- Dismorfismo facial e esquelético</li> <li>- Tremor</li> </ul>	
<i>SPG24</i>	SPG24	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinais pseudobulbares</li> </ul>	

Síndrome de Strümpell-Lorrain: a propósito de um Estudo de Caso

SPG25	SPG25	Complexa	Adulto	- Cataratas - Polineuropatia - Herniação discal	
SPG27	SPG27	Complexa	Variável (infância, adolescência e adulto)	- Disartria - Défice cognitivo - Polineuropatia	
SPG32	SPG32	Complexa	Infância	- Défice cognitivo - Atrofia do corpo caloso - Disrafismo pontino	
TECPR2	SPG49	Complexa	Infância	- Apneia central - Atraso no desenvolvimento grave - Microcefalia - Características dismórficas	Raro
TFG	SPG57	Complexa	Infância	- Atrofia ótica - Polineuropatia grave	Raro
USP8	SPG59	Pura	Infância	Nenhum	Raro
VPS37A	SPG53	Complexa	Infância	- Espasticidade dos membros superiores - Atraso entre o pensamento e verbalização - Cifose - <i>Pectus carinatum</i> - Hipertricrose	
WDR48	SPG60	Complexa	Infância	- Polineuropatia - Atraso no desenvolvimento	Raro
ZFR	SPG71	Complexa	Infância	- Atrofia do corpo caloso	
ZFYVE26	SPG15	Complexa	Infância ou início da idade adulta	- Atraso no desenvolvimento - Atrofia ótica - Ataxia - Degeneração central da retina - Polineuropatia	1% -2% das PEH AR

Adaptado a partir de Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. GeneReviews®

2015

2018

<sup>1</sup>Os genes estão listados por ordem alfabética.

<sup>2</sup>Alelo com hipoplasia pontocerebelar tipo 9

<sup>3</sup>Goizet et al [2009]

<sup>4</sup>Alelo com leucodistrofia e neurodegeneração associada à hidroxilase de ácidos gordos

<sup>5</sup>Alelo com a Doença tipo Pelizaeus-Merzbacher 1 e linfedema hereditário tipo IC

<sup>6</sup>Alelo com ataxia espinocerebelar AR

<sup>7</sup>Alelo com síndrome de múltiplas disfunções mitocondriais

<sup>8</sup>Alelo com neuropatia sensitiva e autonómica hereditária tipo 2C e DC tipo 9 AD

<sup>9</sup>Alelo com neuropatia de Charcot-Marie-Tooth do tipo 2U

<sup>10</sup>Alelo com DC AR tipo 42

<sup>11</sup>Alelo com Síndrome de Boucher-Neuhauser, Síndrome de Gordon-Holmes, Síndrome de Oliver-McFarlane e Síndrome de Laurence-Moon

## Anexo 6- Genes e características clínicas distintivas (PEH Lig.X)

Genes <sup>1</sup>	Designação PEH	Tipo de PEH	Início	Características clínicas distintivas	Outros
<i>L1CAM</i> <sup>2</sup>	SPG1	Complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo</li> <li>- Polegares aduzidos</li> <li>- Hipoplasia de corpo caloso</li> <li>- Afasia</li> <li>- Hidrocefalia obstrutiva</li> </ul>	Raro
<i>PLP1</i> <sup>3</sup>	SPG2	Complexa	Primeira infância ao início da juventude (nos heterozigotos femininos: início na 4 <sup>a</sup> à 7 <sup>a</sup> década)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fenótipo de PEH puro presente nos estágios iniciais; mais tarde, outros sinais emergem</li> <li>- Nistagmo</li> <li>- Atrofia ótica</li> <li>- Disartria</li> <li>- Défice cognitivo</li> <li>- Grau variável de leucodistrofia na RM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raro</li> <li>- Em mulheres heterozigotas: fenótipo variável com início tardio e manifestações clínicas leves</li> </ul>
<i>SLC16A2</i>	SPG22	Complexa	Primeira infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Défice cognitivo grave</li> <li>- Hipotonia infantil</li> <li>- Espasticidade progressiva</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Distonia</li> <li>- ↑ T3 e TSH normal ou ligeiramente ↑</li> <li>- ↓ T4</li> <li>hipomielinização em neuroimagem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Raro</li> <li>- SPG22 é uma designação proposta.<sup>4</sup></li> <li>- Também conhecida como Síndrome de Allan-Herndon-Dudley</li> </ul>
<i>SPG16</i>	SPG16	Pura ou complexa	Infância	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Afasia</li> <li>- Hipovisão</li> <li>- Nistagmo</li> <li>- Défice cognitivo</li> </ul>	
<i>SPG34</i>	SPG34	Pura	Variável		

Adaptado a partir de Hedera P. *Hereditary Spastic Paraplegia Overview*. GeneReviews®

2015

2018

<sup>1</sup>Os genes estão listados por ordem alfabética.

<sup>2</sup> Alelo com hidrocefalia com estenose do aqueduto de Sylvius ligada ao X; Síndrome MASA (défice cognitivo, afasia [atraso no discurso], paraplegia espástica, polegares aduzidos); e agenesia do corpo caloso complicada ligada ao X,

<sup>3</sup> Alelo com a doença de Pelizaeus-Merzbacher

<sup>4</sup> OMIM 300523

## Anexo 7- Genes e características clínicas distintivas (PEH Mitochondrial)

Genes <sup>1</sup>	Designação PEH	Tipo de PEH	Início	Características clínicas distintivas	Outros
<i>MT-ATP6</i>	Não atribuído	Complexa	Adulto	- Miocardiopatia - Diabetes <i>mellitus</i> - Polineuropatia sensorial	Nenhum

Adaptado a partir de Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. GeneReviews®

<sup>1</sup>Os genes estão listados por ordem alfabética.

## **Anexo 8- Critérios de diagnóstico propostos por *Pringle et al.* para ELP**

### **Clinical**

1. Insidious onset of spastic paresis, usually beginning in lower extremities but occasionally bulbar or in an upper extremity.
2. Adult onset, usually fifth decade or later.
3. Absence of family history.
4. Gradually progressive course (i.e. not step-like).
5. Duration  $\geq$  3 years.
6. Clinical findings limited to those usually associated with corticospinal dysfunction.
7. Symmetrical distribution, ultimately developing severe spastic spinobulbar paresis

### **Laboratory (help in exclusion of other diagnoses)**

1. Normal serum chemistry including normal vitamin B12 levels.
2. Negative serologic tests for syphilis (in endemic areas, negative Lyme and HTLV-1 serology).
3. Normal CSF parameters, including absence of oligoclonal bands.
4. Absent denervation potentials on EMG or at most, occasional fibrillation and increased insertional activity in a few muscles (late and minor).
5. Absence of compressive lesions of cervical spine or foramen magnum (spinal MRI scanning).
6. Absence of high signal lesions on MRI similar to those seen in MS

### **Additionally suggestive of PLS**

1. Preserved bladder function.
2. Absent or very prolonged latency on cortical motor evoked responses in the presence of normal peripheral stimulus-evoked maximum compound muscle action potentials.
3. Focal atrophy of precentral gyrus on MRI.
4. Decreased glucose consumption in pericentral region on PET scan.