

ARTIGO ORIGINAL

Investigação genética nas paraparésias espásticas hereditárias: recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

Genetic Investigation in hereditary spastic paraplegias: recommendations from the Group of Neurogenetics of Centro Hospitalar São João

Luís Braz¹, Sara França², Joana Guimarães¹, Miguel Leão³, em nome do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João (lista completa de membros no final do texto)

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar São João, Porto;

2-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos;

3-Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar São João, Porto.

Informações sobre o artigo:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Maio de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Paraparésia espástica
Diagnóstico genético
Paraparésias espásticas hereditárias

Key-words:

Spastic paraplegia
Genetic diagnosis
Hereditary spastic paraplegias
SPG

Correspondência com o autor:

Luís Braz
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de São João
piso 7
Alameda Professor
Hernâni Monteiro
4200-319, Porto, Portugal
luispereirabraz@gmail.com

Resumo

Nos últimos anos o conhecimento das paraparésias espásticas hereditárias (PEH) expandiu-se consideravelmente, quer pela identificação de novas formas monogénicas, quer pela melhor caracterização fisiopatológica, genética e fenotípica de outras formas já conhecidas. No entanto, a heterogeneidade e complexidade da relação genótipo-fenótipo e os elevados custos inerentes às técnicas de genética molecular, dificultam o plano racional clínico na orientação da investigação destas doenças. O Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João, grupo multidisciplinar de Neurologistas e Geneticistas com interesse especial na área das doenças neurogenéticas, delineou recomendações de consenso para a investigação da etiologia genética das PEH, tendo por base recomendações de consenso internacionais e a evidência científica publicada, incluindo dados epidemiológicos nacionais. Atualmente estão descritos mais de 75 loci associados a entidades de transmissão autossómica dominante, autossómica recessiva, associada ao cromossoma X e de transmissão genética mitocondrial. Este documento aborda de forma pragmática o processo utilizado para o diagnóstico genético das PEH, com recomendações específicas (de acordo com o modo de transmissão/hereditariedade), adaptado à realidade Portuguesa.

Abstract

In recent years the knowledge of hereditary spastic paraplegias (HSP) has expanded considerably, both by the identification of new monogenetic forms and by the better pathophysiological, genetic and phenotypic characterization of other forms already known. Nevertheless, the heterogeneity and complexity of the genotype-phenotype relationship and the high costs inherent to molecular genetics make difficult the clinical reasoning during investigation of these diseases. The Neurogenetics Group of the São João Hospital Center, a multidisciplinary group of Neurologists and Geneticists with special interest in the field of neurogenetic diseases, outlined consensus recommendations for the investigation of the genetic etiology of HSP, based on international consensus recommendations and published scientific evidence, including national epidemiological data. Currently, more than 75 loci associated with autosomal dominant, autosomal recessive, X chromosome-associated and mitochondrial genetic transmission entities are described. This document pragmatically discusses the process used for the genetic diagnosis of HSP, with specific recommendations (according to transmission pattern) and adapted to the Portuguese reality.

Introdução

As Paraparesias Espásticas Hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de doenças neurológicas que se caracterizam clinicamente por espasticidade, défice de força dos membros inferiores, hiperreflexia e reflexos cutâneo plantares em extensão. Uma alteração típica é o elevado grau de espasticidade comparativamente ao grau de fraqueza muscular que pode, por vezes, ser quase normal. As PEH caracterizam-se patologicamente pela degenerescência axonal retrógrada das fibras mais longas do feixe cortico-espinhal e dos cordões medulares posteriores. Sendo as PEH doenças monogenéticas, as suas formas de transmissão são: autossómica dominante (AD), autossómica recessiva (AR), ligada ao cromossoma X; nos últimos anos foram descobertas formas de PEH de transmissão não mendeliana-mitocondrial (materna). Atualmente estão identificados mais de 75 loci para as diferentes formas de PEH, dos quais pouco mais de 50 têm gene causal identificado⁽¹⁾. A prevalência mundial média é de 3,6/100.000 (1,8/100.000 para a PEH-AD e 1,8/100.000 para a PEH-AR)⁽²⁾. Em Portugal, o maior estudo epidemiológico existente (de 2013, e que inclui as regiões autónomas da Madeira e Açores) mostrou uma prevalência geral ligeiramente superior, de 4,1/100.000, com 2,4/100.000 para a PEH-AD e 1,6/100.000 para a PEH-AR⁽³⁾. A idade de apresentação clínica varia entre a infância e a 8ª década, com uma média de etária de início aos 30 anos e uma distribuição bimodal com um pico na infância (<5 anos) e outro na idade adulta, pelos 30-40 anos⁽⁴⁾. Fenotipicamente as PEH podem ser classificadas como:

Formas clinicamente puras, nas quais não há outros sinais/sintomas associados à paraparesia espástica; é a forma de apresentação mais comum das PEH-AD. Nas PEH puras existe habitualmente uma espasticidade progressiva dos membros inferiores, com hiperreflexia e reflexos cutâneo-plantares extensores e com uma fraqueza muscular que pode ser apenas ligeira. Pode ainda existir hiperreflexia dos membros superiores, mas os nervos cranianos são raramente atingidos. Raramente podem existir pés cavus, alterações propriocetivas, alterações urinárias como urgência miccional e disfunção sexual. A ressonância magnética (RM) cerebral e medular, usando as ponderações clássicas (T1 e T2), é tipicamente normal; contudo em algumas formas pode haver atrofia medular (mais frequente a nível cervical e torácico) e alterações discretas na substância branca (p.ex.

hipersinal em T2 na via corticospinal)⁽¹⁾.

Formas clinicamente complexas, nas quais surgem outras alterações neurológicas e/ou sistémicas associadas à paraparesia espástica; é a forma de apresentação da maioria das PEH-AR e PEH-ligadas ao X e todas as PEH-mitocondriais. As formas complexas podem apresentar diversas alterações neurológicas, como sinais extrapiramidais (coreoatetose, distonia, rigidez), disfunção cerebelosa (ataxia, disartria, nistagmo), deterioração cognitiva, surdez neurosensorial, epilepsia, neuropatia axonal ou desmielinizante, alterações tipo miopático (ptose palpebral e oftalmoparésia semelhante a oftalmoplegia crónica externa progressiva) ou atrofia óptica. Por outro lado, muitos casos apresentam também alterações não neurológicas, como cataratas, retinite pigmentar e degenerescência macular, cardiomiopatia, alterações dismórficas (micro/macrocefalia, baixa estatura, malformações complexas), alterações musculo-esqueléticas (escoliose, luxação anca, pés cavus)⁽¹⁾. A RM cerebral mostra frequentemente alterações, podendo ocorrer atrofia cerebral, atrofia cerebelosa, hipoplasia do corpo caloso (corpo caloso fino), alterações da substância branca (p.ex. hipersinal em T2 periventricular tipo “orelhas de lince”, hipersinal em T2 na via corticospinal, hipomielinização), hidrocefalia, acumulação de ferro nos gânglios da base. A RM medular pode apresentar atrofia medular⁽¹⁾.

Metodologia

O Grupo de Neurogenética do CHSJ (GNgen), formalizado em 2011 com a criação da Consulta de Grupo, reúne periodicamente para promover a partilha de conhecimento e a discussão clínica e científica no âmbito das doenças neurogenéticas. É constituído por um conjunto definido de profissionais provenientes de diferentes áreas técnico-científicas (lista de membros no final do artigo). As reuniões são abertas a todos os médicos das doenças neurogenéticas. É constituído por um conjunto definido de profissionais provenientes de diferentes áreas técnico-científicas (lista de membros no final do artigo). As reuniões são abertas a todos os médicos das doenças neurogenéticas. É constituído por um conjunto definido de profissionais provenientes de diferentes áreas técnico-científicas (lista de membros no final do artigo). As reuniões são abertas a todos os médicos das doenças neurogenéticas.

A elaboração do protocolo de estudo genético das paraparesias espásticas hereditárias foi entregue a um núcleo de autores que estabeleceram a metodologia de trabalho, pesquisaram e analisaram a literatura existente (publicada na base de dados Pubmed à data de 31/07/2016), coligiram os dados disponíveis e elaboraram uma primeira versão do protocolo, que foi enviada

a todos os membros do GNgen por correio eletrónico. As várias sugestões obtidas por via eletrónica foram debatidas e incorporadas na versão definitiva que foi apresentada, debatida e aprovada em reunião do GNgen.

Discussão

Estudo genético das paraparésias espásticas hereditárias: recomendações clínicas

Este protocolo foi definido com base nas linhas de orientação emitidas pela European Federation of Neurological Societies (EFNS), publicadas em 2010 no *European Journal of Neurology*⁽⁵⁾ e atualizado de acordo com as novas informações disponíveis em publicações relevantes posteriores. Sempre que possível as recomendações foram adaptadas à realidade portuguesa com base em evidência científica publicada sobre este tópico^(2,3) e tendo em consideração o custo e acessibilidade dos painéis genéticos atualmente disponíveis para o estudo destas doenças. Os níveis de evidência apontados para cada recomendação são os utilizados de forma padronizada a nível internacional; sempre que não existam dados de Medicina Baseada na Evidência os peritos envolvidos na elaboração destas linhas de orientação emitiram uma recomendação consensual baseada na sua própria experiência e conhecimentos (boa prática clínica).

Na maioria das situações o diagnóstico genético molecular será realizado em doentes com história familiar claramente consistente com uma forma monogénica da doença e de acordo com o padrão familiar de hereditariedade (autossómica dominante, recessiva, ligada ao cromossoma X ou mitocondrial-materna).

Quando não existe história familiar (casos esporádicos) é aconselhável proceder à investigação etiológica de causas não hereditárias, incluindo as etiologias compressivas (mielopatia espondilótica) vasculares, tumorais, inflamatórias (esclerose múltipla, neuromielite óptica, sarcoidose, síndrome de Sjogren), infecciosas (infecção por HIV, HTLV1, *Borrelia*, *treponema pallidum*), neurodegenerativas (doença do neurónio motor) e nutricionais (défice de vitamina B12, ácido fólico, cobre e vitamina E) e doenças metabólicas hereditárias (podem-se apresentar conjuntamente com outros sinais e sintomas, como paraparésia espástica, sendo no seu conjunto claramente menos frequentes que as PEH). Na idade pediátrica é relevante o diagnóstico diferencial com paralisia cerebral e distonia responsiva à dopa. Nos casos esporádicos em que haja elevada suspeita clínica

de etiologia genética seja, o diagnóstico genético molecular poderá ser aplicado dependendo da vontade dos envolvidos, após o devido esclarecimento detalhado.

Nota: a denominação SPG de cada entidade é nómima internacionalmente aceite e deriva do inglês “spastic paraplegia”.

A classificação das paraparésias espásticas hereditárias adotada é a seguinte:

- I. Paraparésias espásticas autossómicas dominantes
- II. Paraparésias espásticas autossómicas recessivas
- III. Paraparésias espásticas ligadas ao cromossoma X
- IV. Paraparésias espásticas de transmissão genética mitocondrial (materna)
- V. Paraparésias espásticas esporádica (de causa genética suspeita)

I. Paraparésias espásticas autossómicas dominantes

As PEH-AD correspondem a cerca de 50% de todas as PEH, de acordo com prevalência mundial; contudo nos países ocidentais são mais prevalentes que as PEH-AR⁽²⁾, assim acontecendo em Portugal, onde 60% das PEH são de transmissão AD⁽³⁾. Atualmente encontram-se descritas 20 formas de PEH-AD, as quais ocorrem maioritariamente na forma pura (cerca de 90% no estudo de prevalência Português⁽³⁾). Tanto a nível global como nacional, a forma mais comum é a SPG4 seguida da SPG3 e posteriormente da SPG31⁽³⁾.

A SPG4 é forma mais frequente das PEH e corresponde a cerca de 50 dos casos de PEH-AD. É causada por mutações no gene *SPAST*. O início dos sintomas ocorre tipicamente entre os 20 e 40 anos, com descrição de casos entre os 1 e 76 anos. Em regra não existem sinais neurológicos adicionais para além de urgência urinária, câibras e ligeira disartria espástica. As formas de início mais tardio estão associadas a uma progressão mais rápida.

A SPG3 é a segunda PEH-AD mais frequente, representando globalmente cerca de 10% das PEH-AD⁽⁶⁾ e cerca de 40% dos casos PEH-AD não SPG4⁽⁴⁾. Deve-se a mutações do gene *ATL1* que codifica a proteína *atlastina-1* e apresenta-se geralmente na infância, sendo a PEH mais comum com apresentação antes dos 10 anos de idade⁽⁶⁾. É tipicamente uma PEH clinicamente pura, de evolução lenta, sendo as apresentações clinicamente complexas menos comuns e associando-se a polineuropatia axonal e corpo caloso fino⁽⁷⁾.

A SPG3I é a terceira PEH-AD mais frequente, correspondendo a cerca de 8% de todas as PEH-AD e 6,5% dos casos SPG4-negativo. A apresentação típica é sob a forma de PEH clinicamente pura; raramente associa-se a polineuropatia axonal e amiotrofia distal. Tem um pico de incidência bi-modal com idades de apresentação <20 anos e > 30 anos. A SPG 10 é a quarta PEH-AD mais frequente e tem uma idade de aparecimento variável entre os 2 e os 51 anos, mas mais comum em idade juvenil. A apresentação mais comum é clinicamente pura, mas nalguns casos pode cursar com polineuropatia axonal-fenótipo tipo Charcot-Marie-Tooth tipo 2- com sinais piramidais (condição com a qual é alélica: causada por mutações no mesmo gene)⁽⁶⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparésias espásticas autossómicas dominantes

Tendo em conta as recomendações europeias relativas ao estudo molecular genético nas PEH⁽⁵⁾, a respetiva epidemiologia^(2,3,6) e a relação custo-benefício das plataformas de diagnóstico molecular comercialmente disponíveis, as recomendações para a realização de testes genéticos nos casos de PEH-AD, são as seguintes:

- 1ª linha: SPG4 – gene *SPAST* (nível evidência B)

Se a sequenciação direta do gene *SPAST* for negativa, deve realizar-se seguidamente MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) para avaliação dos cerca de 20% de casos não detetados, em que ocorrem grandes deleções⁽⁴⁾. (nível de evidência B).

- 2ª linha: SPG3 – gene *Atlastina* (nível evidência B)

Se idade de apresentação anterior aos 10 anos de idade, a SPG3 será considerada 1ª linha e a SPG4 será 2ª linha [20]. (boa prática clínica)

- 3ª linha (se neuropatia): SPG3I – gene *REEP1* ou SPG10 – gene *KIF5A* (nível evidência C)

II. Paraparésias espásticas autossómicas recessivas

As PEH-AR correspondem, em Portugal, a cerca de 40% de todas as paraparésias espásticas hereditárias⁽³⁾. Atualmente encontram-se descritas 48 formas de PEH-AD, algumas ainda sem identificação do gene envolvido, manifestando-se frequentemente como formas clinicamente complexas⁽¹⁾. Em Portugal cerca de 65% apresenta-se com idade de início mais precoce (< 25 anos), sendo a SPG11 a forma mais comum, seguida da SPG15⁽³⁾.

A SPG11 é a PEH-AR mais frequente (25-30% dos

casos de PEH-AR⁽⁹⁾). É causada por mutações no gene *KIAA1840* que codifica a proteína spatacsina. Apresenta-se como forma clinicamente complexa, com início antes dos 25 anos, caracterizando-se pela existência de corpo caloso fino e alterações da substância branca (p.ex hiperintensidades em T2 periventriculares tipo “orelha de lince”), alterações cognitivas, alterações urinárias, disartria, ataxia e neuropatia axonal. Pode ainda apresentar-se com cataratas e quadros de parkinsonismo juvenil, pelo que é uma forma a excluir perante um síndrome parkinsoniano em idade jovem, sendo

ainda aconselhável efetuar prova terapêutica com levodopa⁽⁹⁾. A SPG11 é condição alélica com uma forma de Esclerose Lateral Amiotrófica juvenil (ELA familiar tipo 5) e também com uma forma de polineuropatia hereditária axonal autossómica recessiva (CMT2X).

A SPG15 é provavelmente a segunda forma mais frequente de PEH-AR⁽²⁾. Os sintomas são semelhantes aos da SPG11, com alterações cognitivas na maioria dos casos, neuropatia e amiotrofia distal, sinais cerebelosos ligeiros, parkinsonismo juvenil, atrofia do corpo caloso e/ou alterações da substância branca. Na SPG15, ao contrário da SPG11, é possível a existência de degenerescência pigmentar da retina (importância do diagnóstico diferencial com ataxias hereditárias)^(10,11).

A SPG7 é causada por mutações no gene da paraplegia. Corresponde a cerca de 5% de todas as PEH-AR, mas pode também ter transmissão AD e foram diagnosticados também casos esporádicos em idade tardia^(4,12). Tem uma idade de início muito variável, entre os 8 e 72 anos. Pode apresentar-se na forma clinicamente pura ou apresentar-se também com atrofia óptica, oftalmoplegia, sintomas/sinais bulbares e atrofia cerebral e/ou cerebelosa. A SPG7 foi recentemente descrita como uma forma comum (19%) de ataxia cerebelosa AR ou esporádica⁽¹³⁾. A SPG5 é causada por mutações no gene *CYP7B1*. Apresenta-se maioritariamente na infância e idade adulta jovem com curso lentamente progressivo. Mais frequentemente tem um fenótipo de PEH-clinicamente pura, contudo alguns casos manifestam-se também com ataxia cerebelosa, pés cavus e atrofia óptica. Na RM cerebral podem ser vistas lesões na substância branca periventriculares e subcorticais assim como atrofia cerebelosa⁽⁷⁾. Mutações no mesmo gene condicionam defeito congénito na síntese de ácidos biliares⁽¹⁾.

A SPG35 é causada por mutações no gene *FA2H*. Apresenta-se tipicamente na infância/adolescência com

um fenótipo de PEH-clinicamente complexa, que inclui alterações cognitivas, disartria, ataxia, oftalmoplegia, epilepsia, distonia e atrofia óptica. Na RM cerebral podem ser vistas lesões na substância branca

periventriculares e subcorticais, corpo caloso fino e acumulação de ferro nos globos pálidos⁽¹⁾. Mutações no mesmo gene estão envolvidas em formas de leucodistrofia com paraparesia espástica e distonia e numa forma de NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation)⁽⁷⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparesias espásticas autossómicas recessivas

- 1ª linha: SPG11 – gene *Spatacsina* (nível evidência B)
- 2ª linha: SPG15 – gene *Spastizina* (nível evidência B)
- Se sinais cerebelosos: SPG7 – gene *Paraplegina* (nível evidência C)

III. Paraparesias espásticas ligadas ao cromossoma X

São conhecidas 5 formas de PEH-X: SPG1, 2, 22, 16, 34, com as 3 primeiras com gene identificado. São muito raras, não tendo sido identificada nenhuma destas formas no estudo de prevalência português⁽³⁾. Todas se apresentam com fenótipos clinicamente complexos⁽¹⁾. As formas com fenótipo mais bem descrito são a SPG1 e SPG2. A SPG1 resulta de mutações do gene *LICAM* e apresenta-se na infância com fenótipo de paraparesia espástica que pode estar associadas ao síndrome MASA (atraso mental, afasia, marcha espástica e polegares em adução), a hidrocefalia por estenose do aqueduto ou agenesia parcial do corpo caloso⁽⁷⁾.

A SPG2, resultante de mutações do gene da proteína proteolipídica *PLP1*, que podem estar associadas a diversos fenótipos: as formas infantis da Doença de Pelizaeus-Merzbacher (nistagmo congénito, fraqueza espástica, ataxia, coreoatetose, atrofia óptica e atraso mental) e as formas com início na idade adulta com paraparesia espástica ligeira, por vezes associada a nistagmo, ataxia e polineuropatia. Ambas apresentam anomalias da mielinização, com alterações marcadas na substância branca cerebral e espinhal⁽⁷⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparesias espásticas ligadas ao cromossoma X

- Se fenótipo PEH-clinicamente complexo e idade de apresentação precoce, com hereditariedade sugestiva de transmissão ligada ao cromossoma X, deve ser

testada a PEH-X correspondente, de acordo com a informação clínica e para-clínica de cada entidade. (nível evidência B)

• Sugestão do GNgen:

- no caso de hidrocefalia e atraso mental, considerar SPG1
- no caso de nistagmo congénito e alterações da mielinização, considerar SPG2
- no caso de alterações das hormonas tiroideias, considerar SPG16

IV. Paraparesias espásticas de transmissão genética mitocondrial (materna)

Nos últimos anos foram reconhecidas 4 formas de paraparesia espástica de transmissão mitocondrial materna, causadas por mutações em genes do ADN mitocondrial: genes *MT-CO3*, *MT-T1*, *MT-ND4* e *MT-ATP6*, ainda sem designação SPG. São extremamente raras, com apenas algumas famílias conhecidas com cada forma. Todas se apresentam com fenótipos clinicamente complexos, sendo condições alélicas com mitocondriopatias conhecidas como MELAS, Atrofia óptica de Leber e síndrome de Leigh. Apresentam-se com diversas constelações de alterações neurológicas (paraparesia espástica, atraso mental, oftalmoparesia, ataxia, neuropatia, miopatia) e alterações multissistémicas (acidose láctica, cardiomiopatia, diabetes, surdez)⁽¹⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparesias espásticas de transmissão genética mitocondrial

- Se fenótipo PEH-clinicamente complexo, tipicamente com atingimentos sistémico e padrão de hereditariedade sugestiva de transmissão genética mitocondrial (via materna) deve ser testada a PEH-mitocondrial correspondente, de acordo com a informação clínica e para-clínica de cada entidade (boa prática clínica).

V. Paraparesias espásticas esporádica (de causa genética suspeita)

Casos esporádicos de paraparesias espásticas de causa genética não são incomuns na prática clínica, porém nestes casos as etiologias adquiridas são mais frequentes e, sendo potencialmente tratáveis, exige-se especial cuidado no diagnóstico diferencial com causas adquiridas (vide supra).

Embora por vezes não exista, aparentemente, his-

tória familiar positiva há que ter em conta a possível ocultação de laços familiares, a penetrância incompleta, a grande heterogeneidade fenotípica das PEH com a idade variável de aparecimento e a existência de cerca de 20% de portadores assintomáticos. Finalmente existe a possibilidade de mutações de novo⁽¹⁾. Na maior série internacional de PEH, a idade média de início destes casos era mais tardia que as formas AD ou AR, com média de 34 anos e cerca de 70% dos casos não obtiveram diagnóstico molecular⁽⁴⁾. Nesta série, a PEH mais comum diagnosticada em casos esporádicos foi a SPG4 (cerca de 15% dos casos esporádicos de PEH), seguida da SPG7⁽⁴⁾.

Recomendações para o estudo genético das paraparesias espásticas esporádicas (de causa genética suspeita)

- Se fenótipo PEH-clinicamente simples:
 - 1ª linha: SPG4 – gene SPAST (nível evidência B)
 - 2ª linha: SPG7 – gene Paraplegina (nível evidência C)
- Se fenótipo PEH-clinicamente complexo:
 - 1ª linha: SPG11 – gene Spatacsina (boa prática clínica)
 - 2ª linha: SP7 – gene Paraplegina (nível evidência C)

Notas Finais

- Os avanços tecnológicos e laboratoriais, em especial o surgimento de novas técnicas de sequenciação genética mais rápidas, precisas, eficazes, eficientes e potencialmente mais económicas, como a *whole exome sequencing*, permitem agora pesquisar mutações num grande número de genes simultaneamente. Estas novas técnicas levaram à criação de “kits” e/ou sistemas comercialmente viáveis que agregam a pesquisa de diversos genes de interesse num só “kit” e permitem a sua realização num só tempo. Aliando o raciocínio científico à necessidade de gerir recursos económicos e logísticos têm vindo a ser desenvolvidos diversos kits, mais vulgarmente chamados “painéis” genéticos, para o teste de grupos de doenças hereditárias clinicamente relacionadas e quase sempre difíceis de distinguir pela elevada variabilidade ou sobreposição fenotípica. No caso das paraparesias espásticas hereditárias existem já diversos painéis deste tipo comercialmente disponíveis, normalmente agregados de acordo com o tipo de hereditariedade. Em

diversos grupos de doenças neurodegenerativas hereditárias o uso de painéis genéticos traz várias vantagens para a atividade assistencial e gestão económica. Num grupo de doenças tão extenso e de tão grande variabilidade fenotípica e genotípica, a pesquisa de mutações em genes individuais de forma sequencial tornar-se-ia um processo moroso e complexo. O GNgen do CHSJ alerta para o risco da utilização indiscriminada destes painéis e em especial para a problemática das variantes de significado incerto e outros achados inconclusivos. A decisão final depende de geneticistas experientes, da realização de testes de segregação nos familiares do doente index e da ajuda da bioinformática, mas acima de tudo, da capacidade do clínico transmitir a informação fenotípica detalhada e posteriormente confrontar os resultados com esta mesma informação.

- O GNgen do CHSJ recomenda a boa prática clínica do diagnóstico baseado numa história clínica e exame físico exaustivos, conjuntamente com o conhecimento da epidemiologia das diferentes PEH (nomeadamente a nível nacional⁽³⁾) que permitam orientar uma sequência lógica e eficiente de exames complementares de diagnóstico antes de partir para a realização de estudos complexos e dispendiosos como os painéis genéticos. Recomenda-se ainda a discussão multidisciplinar dos casos antes e depois da realização deste tipo de estudos genéticos, reunindo profissionais das várias áreas envolvidas, incluindo genética molecular, e com experiência na patologia em estudo.
- Tendo as recomendações prévias em mente, o GNgen do CHSJ considera, mediante as particularidades de cada caso clínico e a lista de diagnósticos suspeitos, que o uso de painéis genéticos devem fazer parte do processo de diagnóstico das PEH de forma a tornar o processo de diagnóstico mais rápido e económico, com potenciais vantagens para a qualidade de vida do utente (p.e. prognóstico, aconselhamento genético e potenciais terapêuticas). Com base nos dados epidemiológicos disponíveis e atendendo ao atual contexto económico dos meios de diagnóstico de genética molecular disponíveis o GNgen do CHSJ recomenda:
 - Com exceção dos casos cujo fenótipo/história familiar seja sugestivo de SPG3 (AD), SPG4 (AD), SPG11 (AR) ou SPGs ligadas ao cromossoma X, é admissível recorrer, como primeiro passo de diagnóstico genético, a painéis multi-

-genes e, se negativos, “Whole-Exome-Sequencing” ou “Whole-Genome-Sequencing”.

- A tabela I apresenta a lista exaustiva de todas as PEH e suas características clínicas/para-clínicas distintas de forma resumida. Esta tabela não inclui as paraparésias espásticas presumivelmente hereditárias sem diagnóstico genético definido ou entidades muito raras e ainda mal definidas.

Conflito de interesses

Sem conflito de interesses a declarar. ■

Tabela I. Lista e características individuais das Paraparésias Espásticas Hereditárias

Nome	Locus / Gene	Hereditariedade	Fenótipo distintivo
SPG1	Xq28 L1CAM	X recessivo	Síndrome Gareis-Mason; Síndrome MASA; síndrome CRASH; hidrocefalia, agenesia do corpo caloso, polegares aduzidos
SPG2	Xq22.2 PLP1	X recessivo	Nistagmo, atrofia óptica, hipomielinização SBC grave
SPG3	14q22.1 ATL1	AD	Raramente: atrofia óptica, epilepsia, corpo caloso fino
SPG4	2p22.3 SPAST	AD	PEH-clinicamente pura clássica
SPG 5	8q12.3 CYP7B1	AR	Ataxia cerebelosa, atrofia óptica, ataxia espástica
SPG 6	15q11.2 NIPA1	AD	Tremor postural, epilepsia
SPG 7	16q24.3 SPG7	AR/AD	Ataxia e atrofia cerebelosas; CPEO
SPG 8	8q24.13 KIAA0196	AD	Amiotrofia distal membros inferiores
SPG 9 A	10q24.1 ALDH18A1	AD	Ataxia cerebelosa; fenótipo ELA-like
SPG 9 B	10q24.1 ALDH18A1	AR	Dismorfias faciais, défice cognitivo, tremor, microcefalia, atrofia corpo caloso
SPG 10	12q13.3 KIF5A	AD	Raramente: parkinsonismo, ataxia cerebelosa, neuropatia, amiotrofia distal, défice cognitivo
SPG 11	15q21.1 SPG11	AR	Défice cognitivo, neuropatia, ataxia cerebelosa, parkinsonismo responsivo a L-dopa, epilepsia, amiotrofia, corpo caloso fino, alterações SBC (sinal “orelhas de lince”)
SPG 12	19q13.32 RTN2	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 13	2q33.1 HSPD1	AD	PEH-clinicamente pura; espasticidade grave
SPG 14	3q27-q28 -	AR	Neuropatia motora distal, défice cognitivo
SPG 15	14q24.1 ZFYVE26	AR	Síndrome Kjellin; amiotrofia distal, hipoacusia, degenerescência pigmentar retina, neuropatia, ataxia cerebelosa, parkinsonismo responsivo a L-dopa, epilepsia, corpo caloso fino, alterações SBC
SPG 16	Xq11.2-q23 -	X recessivo	Afasia motora, défice cognitivo, hipoplasia maxilar, displasia falanges distais
SPG 17	11q12.3 BSCL2	AD	Síndrome Silver: fenótipo ELA-like, amiotrofia distal progressiva
SPG 18	8p11.23 ERLIN2	AR	Espasticidade grave, epilepsia, défice cognitivo, contraturas
SPG 19	9q -	AD	Neuropatia ligeira
SPG 20	13q13.3 SPG20	AR	Síndrome Troyer; dismorfismos múltiplos, amiotrofia distal; raramente ataxia e atrofia cerebelosas e alterações ligeiras SBC
SPG 21	15q22.31 ACP33	AR	Síndrome Mast; défice cognitivo, sinais extrapiramidais e cerebelosos, neuropatia, corpo caloso fino, atrofia cerebral frontotemporal

SPG 22	Xq13.2 SLC16A2	X semi-dominante	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, distonia, distúrbios corporais, hipomielinização SBC
SPG 23	2q24-q32 -	AR	Síndrome de Lison; défice cognitivo, neuropatia ligeira, vitiligo, áreas cutâneas hiperpigmentadas, distúrbio facial
SPG 24	13q14 -	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 25	6q23.3-q24.1	AR	Hérnias discais
SPG 26	12p11.1-q14 B4GALNT1	AR	Défice cognitivo, neuropatia, amiotrofia distal, ataxia cerebelosa, nistagmo, distonia
SPG 27	10q22.1-q24.1 -	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 28	14q22.1 DDHD1	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 29	1p31.1-p21.1 -	AD	Hipoacusia, hérnia de hiato; antecipação genética
SPG 30	2q37.3 KIF1A	AR	Neuropatia ligeira, ataxia e atrofia cerebelosas ligeiras
SPG 31	2p11.2 REEP1	AD	Amiotrofia distal; neuropatia
SPG 32	14q12-q21 -	AR	Défice cognitivo ligeiro
SPG 33	10q24.2 ZFYVE27	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 34	Xq24-q25 -	X recessivo	PEH-clinicamente pura; família brasileira
SPG 35	16q23.1 FA2H	AR	Síndrome FAHN (NBIA); défice cognitivo, ataxia cerebelosa, distonia, atrofia óptica, leucodistrofia, estrabismo, epilepsia
SPG 36	12q23-q24 -	AD	Neuropatia
SPG 37	8p21.1-q13.3 -	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 38	4p16-p15 -	AD	Fenótipo ELA-like; Síndrome Silver-like
SPG 39	19p13.2 PNPLA6	AR	Síndrome de Troyer-like, amiotrofia distal grave, atrofia cerebelosa e da medula dorsal
SPG 40	- -	AD	PEH-clinicamente pura; antecipação genética
SPG 41	11p14.1-p11.2 -	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 42	3q25.31 SLC33A1	AD	PEH-clinicamente pura
SPG 43	19q12 C19ORF12	AR	Amiotrofia grave, contraturas. Famílias brasileiras e malianas
SPG 44	1q42.13 GJC2	AR	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, hipoacusia, epilepsia, espasmos dolorosos, corpo caloso fino, hipomielinização da SBC
SPG 45 (SPG 65)	10q24.32-q24.33 NT5C2	AR	Défice cognitivo, atrofia óptica, contraturas, estrabismo, nistagmo, displasia corpo caloso, alterações SBC
SPG 46	9p13.3 GBA2	AR	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, tremor cefálico, cataratas congénitas, hipoacusia, atrofia testicular, atrofia cerebelosa, corpo caloso fino
SPG 47	1p13.2 AP4B1	AR	Hipotonia neonatal, distúrbios corporais, défice cognitivo, riso estereotipado, espasticidade da língua, distonia, convulsões febris tardias, corpo caloso fino, alterações SBC
SPG 48	7p22.1 AP5Z1	AR	PEH-clinicamente pura; hiperintensidades RM medular cervical
SPG 49	14q32.31 TECPR2	AR	Défice cognitivo, ataxia cerebelosa, refluxo gastro-esofágico, infeções respiratórias repetição, apneia central, distúrbios corporais, epilepsia, corpo caloso fino, atrofia cerebelosa
SPG 50	7q22.1 AP4M1	AR	Hipotonia neonatal, distúrbios corporais, défice cognitivo, estrabismo, epilepsia, corpo caloso fino, ventriculomegalia, alterações SBC

SPG 51	15q21.2 AP4E1	AR	Hipotonia neonatal, baixa estatura, défice cognitivo, dismorfias corporais, riso estereotipado, epilepsia, nistagmo, contraturas, leucodistrofia grave, ventriculomegalia, atrofia cerebelosa
SPG 52	14q12 AP4S1	AR	Hipotonia neonatal, défice cognitivo, contraturas, dismorfias corporais
SPG 53	8p22 VPS37A	AR	Défice cognitivo, pectus carinatum, distonia, hipertricrose
SPG 54	18p11.23 DDHD2	AR	Défice cognitivo, contraturas, dismorfias corporais, estrabismo, hipoplasia nervo óptico, corpo caloso fino, alterações SBC, hiperlipidemia
SPG 55	12q24.31 C12ORF65	AR	Perda visual progressiva, atrofia óptica, estrabismo, défice cognitivo, neuropatia, dismorfia facial ligeira, hipoplasia corpo caloso
SPG 56	4q25 CYP2U1	AR	Neuropatia, distonia, défice cognitivo, alterações SBC, corpo caloso fino, calcificações gânglios da base
SPG 57	3q12.2 TGF	AR	Atrofia óptica, neuropatia, contraturas
SPG 58	17p13.2 KIF1C	AR	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, microcefalia, baixa estatura, coreia, alterações SBC
SPG 59	15q21.2 USP8	AR	PEH-clinicamente pura
SPG 60	3p22.2 WDR48	AR	Nistagmo, neuropatia
SPG 61	16p12.3 ARL61P1	AR	Neuropatia grave, acropatia
SPG 62	10q24.31 ERLIN2	AR	Ataxia cerebelosa, amiotrofia distal
SPG 63	1p13.3 AMPD2	AR	Baixa estatura, alterações SBC, corpo caloso fino
SPG 64	10q24.1 ENTPD1	AR	Défice cognitivo, microcefalia, atraso pubertário, alterações SBC
SPG 66	5q32 ARS1	AR	Neuropatia grave, corpo caloso fino, colpocefalia, hipoplasia cerebelosa
SPG 67	2q33.1 PGAP1	AR	ADPM, tremor postural, agenesia corpo caloso, hipoplasia vermiana, hipomielinização da SBC
SPG 68	11q13.1 FLRT1	AR	Amiotrofia ligeira, nistagmo, atrofia óptica; sem espasticidade grave
SPG 69	1q41 RAB3GAP2	AR	Défice cognitivo, cataratas
SPG 70	12q13.3 MARS	AD	Défice cognitivo, síndrome nefrótica
SPG 71	5p13.3 ZFR	AR	PEH-pura; corpo caloso fino
SPG 72	5q31.2 REEP2	AD/AR	Tremor postural
SPG 73	19q13.33 CPT1C	AD	Amiotrofia ligeira
SPG 74	5p13.3 ZFR	AR	Neuropatia, atrofia óptica
-	MT-CO3	Mitocondrial	Défice cognitivo, oftalmoplegia, acidose láctica, Síndrome de Leigh-like
-	MT-T1	Mitocondrial	Ataxia cerebelosa, défice cognitivo, CPEO, cardiomiopatia, surdez neurossensorial, diabetes
-	MT-ND4	Mitocondrial	Atrofia Óptica de Leber-like
-	MT-ATP6	Mitocondrial	Neuropatia

Adaptada de ^[10]: ADPM: atraso de desenvolvimento psicomotor; CPEO: oftalmoplegia crónica externa progressiva; CRASH: hipoplasia corpo caloso, défice cognitivo, polegares aduzidos, paraprésia espástica, hidrocefalia; ELA: esclerose lateral amiotrófica; FAHN: neurodegenerescência associada à hidroxilase dos ácidos gordos; MASA: atraso mental, afasia, marcha espástica e polegares em adução; NBIA: neurodegenerescência com acumulação cerebral de ferro; PEH: paraprésia espástica hereditária; RM: ressonância magnética; SBC: substância branca cerebral; SPG: paraprésia espástica.

Membros do Grupo de Neurogenética do CHSJ (listados por ordem alfabética) e afiliações respetivas:

Carla Moura: Serviço de Otorrinolaringologia e Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar São João (CHSJ)

Carolina Garrett: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

Elsa Azevedo: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

Joana Guimarães: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

João Massano: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

João Paulo Oliveira: Serviço de Nefrologia e Serviço de Genética Médica do CHSJ

Miguel Leão: Serviço de Genética Médica do CHSJ

Pedro Castro: Serviço de Neurologia do CHSJ e Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da FMUP

Bibliografia

1. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, Bortholin T, Oliveira ASB. Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical and Genetic Hallmarks. *The Cerebellum* [Internet]. *The Cerebellum*; 2017;16(2):525–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12311-016-0803-z>
2. 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.
3. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia in Portugal. *JAMA Neurol* [Internet]. 2013;70(6):746. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.1707>
4. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016;79(4):646–58.
5. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol*. 2010;17(2):179–88.
6. Namekawa M, Ribai P, Nelson I, Forlani S, Fellmann F, Goizet C, et al. SPG3A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. *Neurology*. 2006;66(1):112–4.
7. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*. 2014;261:518–39.
8. Liu YT, Laurá M, Hersheson J, Horga A, Jaunmuktane Z, Brandner S, et al. Extended phenotypic spectrum of KIF5A mutations: From spastic paraplegia to axonal neuropathy. *Neurology*. 2014;83(7):612–9.
9. Kara E, Tucci A, Manzoni C, Lynch DS, Elpidorou M, Betencourt C, et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016;139(7):1904–18.
10. Schicks J, Synofzik M, Petursson H, Huttenlocher J, Reimold M, Schols L, et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG15 family. Vol. 26, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. United States; 2011. p. 564–6.
11. Mallaret M, Lagha-Boukbiza O, Biskup S, Namer IJ, Rudolf G, Anheim M, et al. SPG15: A cause of juvenile atypical levodopa responsive parkinsonism. Vol. 261, *Journal of Neurology*. 2014. p. 435–7.
12. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathological features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;126(3):307–28.
13. Pfeffer G, Pyle A, Griffin H, Miller J, Wilson V, Turnbull L, et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. United States; 2015 Mar;84(11):1174–6.