Zodja Graciani

Caracterização motora e funcional da paraplegia espástica, atrofia óptica e neuropatia periférica (síndrome Spoan).

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em ciências.

Área de concentração: Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Fernando Kok

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Graciani, Zodja
Caracterização motora e funcional da paraplegia espástica, atrofia óptica e neuropatia periférica (síndrome Spoan) / Zodja Graciani. -- São Paulo, 2009.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia.
Área de concentração: Neurologia.
Orientador: Fernando Kok.

Descritores: 1.Paraplegia espástica hereditária 2.Doenças do sistema nervoso periférico 3.Atrofia óptica 4. Escalas 5. Performance psicomotora 6. Atividades de vida diária.

USP/FM/SBD-301/09

Dedicatória

Ao meu pequeno e amado Thomas que desde o início me acompanhou nesta trajetória.

Agradecimentos

Ao Dr. Fernando Kok pelo aprendizado, oportunidade, ética e constante dedicação.

A Silvana Santos pela iniciativa, confiança, garra e competência incomuns.

A equipe do Centro de Estudos do Genoma Humano pelo apoio a pesquisa e eficiência.

A toda equipe de profissionais da saúde e funcionários de Serrinha dos Pintos pelo auxílio e confiança.

As colegas Clarissa, Emília, Marcília e Simone pelo companheirismo e postura profissional.

Ao meu colega e mestre Carlos Bandeira de Melo Monteiro pelo constante apoio e incentivo.

Aos meus pais e amigos que em todas as etapas estiveram presentes e, com dedicação e paciência me auxiliaram a finalizar mais uma etapa.

SUMÁRIO

Lista de siglas
Lista de figuras
Lista de quadros
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Summary

1 **INTRODUÇÃO** 1

2 **OBJETIVOS** 5

3 **REVISÃO DA LITERATURA** 6

3.1 PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS 6
3.2 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO EM NEUROLOGIA 11

4 **CASUÍSTICA E MÉTODOS** 14

4.1 CASUÍSTICA 14
4.2 METODOLOGIA 15
4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO 16
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA 22

5 **RESULTADOS** 23

6 **DISCUSSÃO** 45

7 **CONCLUSÃO** 50

8 **ANEXOS** 52

8.1 ANEXO A - ÍNDICE DE BARTHEL MODIFICADO 52
8.2 ANEXO B - ESCALA PONDERADA DE PARAPLEGIA ESPÁSTICA 55
8.3 ANEXO C - ESCALA FUNCIONAL DE PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA 57
8.4 ANEXO D - ESCALA MODIFICADA DE ASHWORTH 58
8.5 ANEXO E - ESCALA DE AVALIAÇÃO MOTORA 59
8.6 ANEXO F - ÍNDICE DE DEAMBULAÇÃO 60

9 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** 61

Apêndice
Apêndice A - Relatório de aprovação da pesquisa pelo Comitê de ética
Apêndice B - Termo de consentimento livre e esclarecido
Apêndice C - Artigo publicado no Annals of Human Genetics com resultados parciais deste estudo.

LISTA DE SIGLAS

EFPPEH – Escala funcional ponderada de paraplegia espástica hereditária

EMA – Escala modificada de Ashworth

EPPE – Escala ponderada de paraplegia espástica

AM – Escala de avaliação motora

ID – Índice de deambulação

IBM – Índice de Barthel modificado

PEH - Paraplegia espástica hereditária

SPG – Spastic Gait

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Heredograma da família de Serrinha dos Pintos, RN, com 26 indivíduos com síndrome Spoan 3
Figura 2 – posicionamento padrão utilizado para a avaliação da força de preensão palmar com o dinamômetro hidráulico de Jamar. 19
Figura 3 – Estesiômetro com seis monofilamentos de nálion, utilizados para avaliação da sensibilidade. 20
Figura 4 – Regiões das mãos submetidas a aplicação dos monofilamentos de náilon. 21
Figura 5 – Regiões dos pés submetidas a aplicação dos monofilamentos de náilon. 22
Figura 6 – paciente com grave comprometimento motor que obteve grau 1 na escala de avaliação motora e, devido as deformidades senta-se habitualmente no chão 35
Figura 7 – pacientes que, também, obtiveram grau1 na escala de avaliação motora, no entanto, conseguem permanecer sentados com apoio na cadeira de rodas 35
Figura 8 – paciente que obteve escore 7 no índice de deambulação caracterizado por marcha limitada em diversas etapas com suporte bilateral e incapcidade de andar 7,5m 38
Figura 9 – paciente que obteve escore 8 no índice de deambulação caracterizado por restrição a cadeira de rodas e habilidades para realizar transferências 38
Figura 10 – paciente que obteve escore 9 no índice de deambulação caracterizado por restrição a cadeira de rodas e incapacidade de realizar transferências 39
Figura 11 – paciente que obteve escore 10 no índice de deambulação caracterizado pela restrição ao leito(acamado) 39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Formas descritas de paraplegia espástica hereditária de herança autossômica dominante com respectivos *locus*, gene e proteína..... 9
Quadro 2 – Formas descritas de paraplegia espástica hereditária de herança autossômica recessiva com respectivos *locus*, gene e proteína. 10
Quadro 3 – Formas descritas de paraplegia espástica hereditária de herança autossômica recessiva ligada ao X com respectivos *locus*, gene e proteína..... 10
Quadro 4 – Interpretação dos achados obtidos com o uso do monofilamento de náilon sugerido pelo Ministério da Saúde em 1997 21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição etária dos 61 afetados pela síndrome Spoan 15
Tabela 2 – Pontuação média, desvio-padrão, valores máximo e mínimo obtidos nas cinco faixas etárias com a aplicação do índice de Barthel modificado 23
Tabela 3 – Pontuação média, desvio-padrão, valores máximo e mínimo obtidos nas cinco faixas etárias com a aplicação da escala ponderada de paraplegia espástica descrita por Schule 25
Tabela 4 – Valores obtidos na escala funcional ponderada de paraplegia espástica hereditária descrita por Fink 27
Tabela 5 – Frequência de ocorrência dos níveis da escala funcional ponderada de paraplegia espástica hereditária 27
Tabela 6 – Pontuação alcançada na avaliação do tônus pela escala modificada de Ashworth 29
Tabela 7 – frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do tríceps sural de acordo com a descrição da EMA. 30
Tabela 8 – frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do quadríceps femoral de acordo com a descrição da EMA 31
Tabela 9 – frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do adutores do quadril de acordo com a descrição da EMA 32
Tabela 10 – Desempenho alcançado na escala de avaliação motora 23
Tabela 11 – Frequência de ocorrência de cada grau da escala de avaliação motora por grupo etário 34
Tabela 12 – Comportamento dos indivíduos em relação aos graus do índice de deambulação 36
Tabela 13 – Valores obtidos no índice de deambulação por grupo etário 36
Tabela 14 – Frequência de ocorrência dos graus do índice de deambulação 37
Tabela 15 – Freqüência de resposta de cada monofilamento nas 7 regiões das mãos 42
Tabela 16 – Freqüência de resposta de cada monofilamento nas 7 regiões das pés 43
Tabela 17 – Escore total de sensibilidade das mãos e pés 44

LISTAS DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Pontuação média obtida pelo cinco grupos etários no índice de Barthel modificado. 24
Gráfico 2 – Gráfico de dispersão que relaciona a idade com a pontuação alcançada no índice de Barthel modificado 24
Gráfico 3 – Correlação entre o graus de dependência verificados no índice de Barthel Modificado e os grupos etários. 24
Gráfico 4 – Relação entre idade e escore total da escala ponderada de paraplegia espástica 26
Gráfico 5 – Gráfico de dispersão elaborado a partir da pontuação e idade dos indivíduos. 26
Gráfico 6 – Gráfico de dispersão com valores obtidos na aplicação da escala funcional ponderada de paraplegia espástica. 28
Gráfico 7 – Gráfico de dispersão com valores obtidos por grupo etário na aplicação da escala funcional ponderada de paraplegia espástica. 28
Gráfico 8 –.Gráfico de dispersão com os graus de espasticidade dos músculos tríceps sural, quadríceps femoral e adutores do quadril 29
Gráfico 9 –.Frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do tríceps sural de acordo com a descrição da escala modificada de Ashworth 30
Gráfico 10 –Frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do quadríceps femoral de acordo com a descrição da escala modificada de Ashworth 31
Gráfico 11 –Frequência de ocorrência dos graus de espasticidade dos adutores do quadril de acordo com a descrição da escala modificada de Ashworth 32
Gráfico 12 – Gráfico de dispersão geral com os valores obtidos na escala de avaliação motora 33
Gráfico 13 – Gráfico de dispersão com valores obtidos na escala de avaliação motora por grupo etário 34
Gráfico 14 – Gráfico de dispersão geral para os graus do índice de deambulação 36

Gráfico 15– Gráfico de dispersão apresentando a frequência dos graus do índice de deambulação por grupo etário 37
Gráfico 16– Valores para força de preensão palmar por grupo etário 40
Gráfico 17 – Gráfico de dispersão mostrando a correlação inversa entre força de preensão palmar e grupo etário..... 41
Gráfico 18 – Frequência de resposta de cada monofilamento nas sete regiões das mãos 42
Gráfico 19– Frequência de resposta de cada monofilamento nas sete regiões dos pés 43
Gráfico 20– Gráfico de dispersão apresentando a correlação moderada entre a pontuação dos pés e mãos 44

RESUMO

Graciani, Z. *Caracterização motora e funcional da paraplegia espástica, atrofia óptica e neuropatia periférica (síndrome Spoan)* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina: Universidade de São Paulo; 2009. 70pp.

Introdução: A síndrome Spoan é uma forma de paraplegia espástica complicada de herança recessiva recentemente identificada em indivíduos originários do sudoeste do estado do Rio Grande do Norte. O quadro clínico é caracterizado por atrofia óptica congênita, paraplegia crural espástica de caráter progressivo e neuropatia axonal levando a perda da função motora em membros superiores. A caracterização fenotípica dessa doença não está completa, e não foram realizados estudos quantitativos e funcionais, que poderiam mensurar a intensidade e contribuir para a definição de uma estratégia de reabilitação. **Objetivos**: caracterizar o desempenho motor e as habilidades funcionais de indivíduos acometidos pela Spoan. **Casuística e metodologia**: participaram do estudo 61 indivíduos com diagnóstico clínico de Spoan com idade entre 5 e 72 anos. Avaliou-se a força de preensão palmar por meio do dinamômetro hidráulico de Jamar e a sensibilidade a pressão profunda e protetora dos pés e mãos por meio dos monofilamentos de náilon de Semmes-Weinstein. Definiu-se o grau de dependência dos indivíduos afetados por meio do Índice de Barthel modificado. Considerou-se para a descrição do desempenho motor: 1. quantificação da espasticidade, por meio da escala modificada de Ashworth; 2. grau de disfunção, de acordo com a escala ponderada de paraplegia espástica descrita por Schule e a escala funcional de paraplegia espástica hereditária descrita por Fink; 3. grau da capacidade de deambulação, por meio do índice de deambulação 4. grau da capacidade de sentar, por meio da escala de avaliação motora. **Resultados:** constatou-se fraqueza de preensão manual em todos os indivíduos e os valores obtidos indicam correlação inversa moderada entre a idade e a força manual. A sensibilidade mostrava-se anormal em 100% dos indivíduos avaliados em pelo menos seis pontos dos pés e mãos. O grau de dependência foi mínimo em 3,3%, médio em 23,3%, grave em 46,6% e total em 26,6% dos pacientes. Na escala de Schule, 60% dos indivíduos obtiveram entre 40/52 e 52/52 pontos e na escala de Fink detectou-se grau 5 (máximo) de disfunção em 71% dos pacientes. O grau de espasticidade teve uma distribuição bimodal, em média, de 30,5% com grau 1 e 37,7% grau 4. A capacidade de deambulação mostrou-se reduzida, com 83% dos indivíduos restritos a cadeira de rodas e 11% acamados. A habilidade de sentar-se estava preservada em todos os pacientes, sendo que 53% o faziam apenas com apoio. **Conclusão:** A síndrome Spoan é uma forma grave de paraplegia espástica hereditária, responsável por incapacidade progressiva e duradoura.

Descritores: paraplegia espástica hereditária, doença do sistema nervoso periférico, atrofia óptica, escalas, performance psicomotora, atividades de vida diária.

SUMMARY

Graciani, Z. *Functional and motor characterization of spastic paraplegia, optic atrophy and* peripheral *neuropathy (Spoan syndrome)* [dissertation] São Paulo: Faculdade de Medicina: Universidade de São Paulo; 2009. 70pp.

INTRODUCTION: Spoan syndrome is a complex form of spastic paraplegia of recessive inheritance recently identified in individuals from Southwest of Rio Grande do Norte state. Clinical features are characterized by congenital optic atrophy, progressive spastic paraplegia, and axonal neuropathy, resulting in severe handicap. Phenotypic description of this disease is nevertheless not complete; functional and quantitative studies, that would help planning a rehabilitation strategy, have not been undertaken. **OBJECTIVES**: To evaluate the motor performance and functional abilities of individual with Spoan syndrome. **CASUISTIC AND METHODS**: 61 individuals with confirmed diagnosis of Spoan, with ages ranging from 5 and 72 years were evaluated. Hand grip strength was measured with a Jamar hydraulic dynamometer and the sensitivity to deep pressure and protective hands and feet with Semmes-Weinstein nylon monofilaments. Functional abilities were verified by the Modified Barthel Index. For motor performance, the following procedures were performed: 1. Spasticity quantification, according to modified Ashworth scale; 2. Dysfunction level, according to the spastic paraplegia rating scale described by Schule and functional scale of hereditary spastic paraplegia described by Fink; 3. Gait ability, verified with deambulation index; 4.Sitting ability, using motor assessment scale. **RESULTS:** grip hand weakness was reduced in all patients, with a moderate inverse correlation between age and hand strength. Sensibility was abnormal in 100% of evaluated individuals in at least six points of hands and feet. Dependency level was minimum in 3.3%, moderate in 23.3%, severe in 46.6%, and total in 26.6% of individuals. According to Schule's scale, 60% of individuals scored between 40/52 and 52/52 points; in Fink's scale, 71% achieved level 5 (maximum) of dysfunction. Spasticity level had a bimodal distribution, with 30,5% achieving level 1 and 37,7% level 4. Gait ability was reduced, with 83% of individuals being wheelchair bound and 11% bedridden. Sitting ability was preserved in all patients, but 53% were able to sit only with support. **CONCLUSION**: Spoan syndrome is a severe form of hereditary spastic paraplegia that is responsible for progressive and long lasting handicap.

Descriptors: spastic paraplegia, hereditary, peripheral nervous system disease, optic atrophy, scales, psychomotor performance, activities of daily living.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome Spoan (OMIM# 609641) é uma doença neurodegenerativa, descrita recentemente no Brasil por Macedo-Souza *e colaboradores*[1] em pacientes procedentes de Serrinha dos Pintos, no estado do Rio Grande do Norte. No estudo inicial, realizou-se avaliação clínica em 22 dos 26 afetados que tinham idade que variava entre 9 a 62 anos.

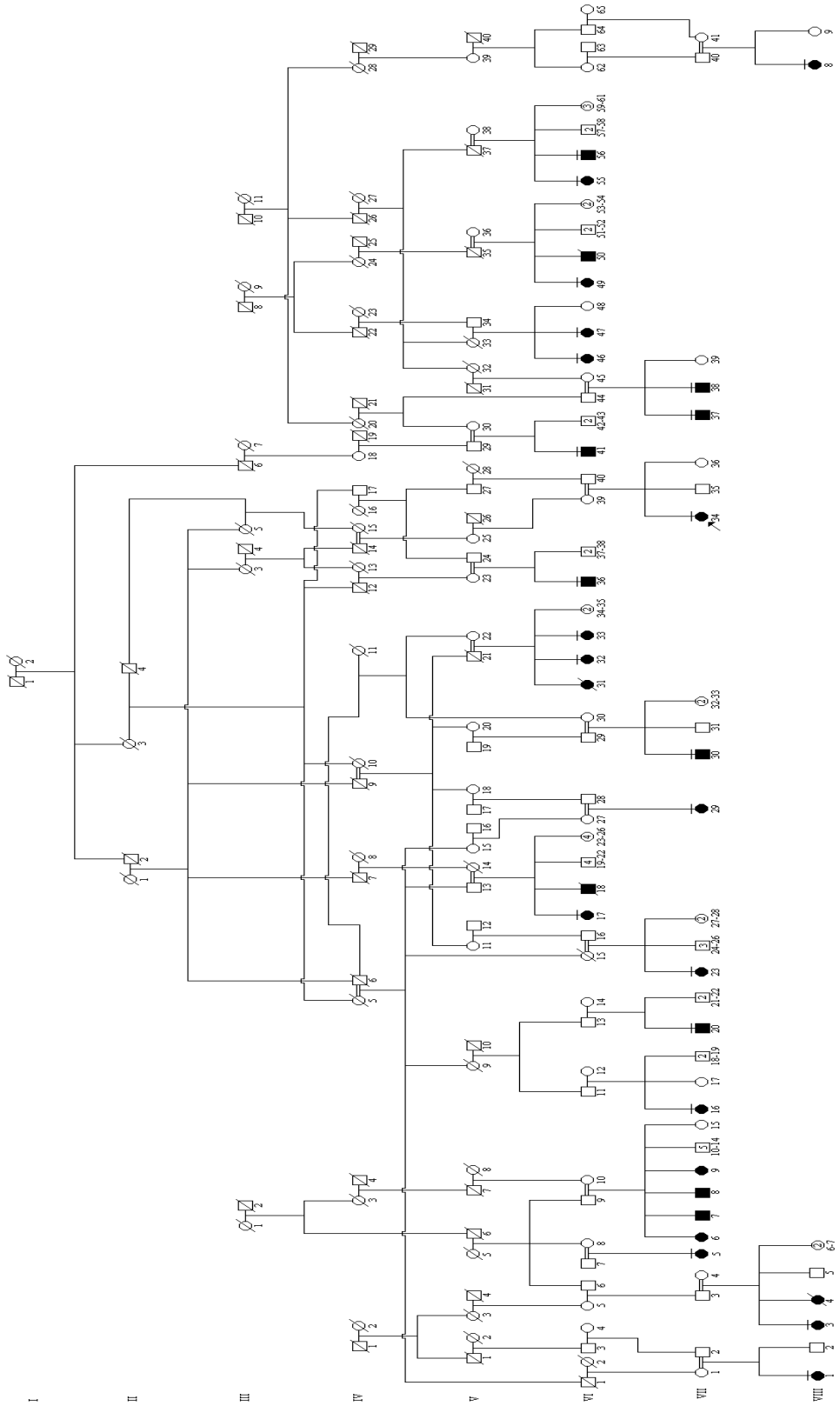
As principais manifestações neurológicas da síndrome Spoan são: a) atrofia óptica congênita não progressiva, levando a visão subnormal; b) paraplegia crural espástica de caráter progressivo, de início nos primeiros anos de vida e ocasionando a perda da marcha até os 15 anos de idade; c) neuropatia axonal, manifestando-se a partir da segunda década de vida com progressiva perda da função motora em membros superiores; d) sobressaltos a estimulação sonora; e) disartria, de início na terceira década de vida; f) retrações articulares e deformidades da coluna; g) ausência de comprometimento cognitivo, epilepsia ou perda auditiva.

A denominação Spoan, que é um acrônimo de ***S**pastic **P**araplegia, **O**ptic **A**trophy, and **N**europathy*, destaca as três principais manifestações clínicas da doença. Essa condição tem herança autossômica recessiva e o loco responsável foi mapeado no cromossomo 11q23)[1,2].

Embora exista uma variabilidade na velocidade de progressão da doença e na intensidade dos sintomas, as principais características clínicas são facilmente reconhecíveis e estavam presentes em todos os pacientes avaliados. Após a identificação desses núcleos familiares no RN com 26

afetados (figura 1), das quais uma, que reside em São Paulo, foi estudada de forma abrangente, identificou-se uma outra família não relacionada, igualmente consangüínea, mas procedente de Minas Gerais, com uma menina de 10 anos com quadro idêntico.

A extensão da investigação de Spoan para outros municípios próximos a Serrinha dos Pintos e, também, para migrantes residentes em São Paulo, permitiu ampliar significativamente o número de pacientes diagnosticados[2]. Com isso, chega-se a 71 pacientes diagnosticados com Spoan. Somente no município de Serrinha dos Pintos (população de acordo com o IBGE no ano 2000 de 4.250 habitantes), foram diagnosticados 26 portadores da doença. Estima-se que um em cada nove moradores desse município seja heterozigoto para a mutação associada a Síndrome Spoan. De um total de 44 famílias com pacientes com Spoan, 41 declararam ser consangüíneas[2].



Fligura 1: heredograma da família de Serrinha dos Pintos, R.N, com indivíduos afetados pela síndrome Spoan

A caracterização fenotípica dessa nova doença, no entanto, está longe de estar completa, e não foram realizados estudos quantitativos e funcionais que permitiriam caracterizar com mais precisão essa condição e que poderiam definir uma estratégia de tratamento, visando prevenir deformidades e melhorar a condição motora.

Este estudo tem como objetivo caracterizar e sempre que possível quantificar o desempenho funcional, motor e sensitivo dos indivíduos com síndrome Spoan por meio de escalas comumente utilizadas para avaliação de doenças neurológicas.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram de caracterizar em portadores da síndrome Spoan:

(1) o grau de dependência;

(2) o desempenho motor, quantificando o grau de espasticidade, a habilidade em permanecer sentado, o padrão de deambulação e a força de preensão palmar;

(3) a presença, distribuição e intensidade de alterações de sensibilidade a pressão profunda e protetora dos pés e mãos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Paraplegias Espásticas Hereditárias

3.1.1. Introdução

A síndrome Spoan é caracterizada por uma combinação de paraplegia espástica, neuropatia periférica e atrofia óptica, e considerada uma forma de paraplegia espástica hereditária (PEH).[3,4]

As PEH constituem um grupo de doenças degenerativas que afetam o neurônio motor superior e que podem ser herdadas como um caráter autossômico dominante, autossômico recessiva ou recessivo ligado ao cromossomo X.[3,4,5]

3.1.2. Prevalência

A prevalência da forma dominante de PEH no Norte de Portugal é de 1,3 /100.000 na Irlanda e a da forma recessiva dessa condição de 9/100.000 habitantes.[5,6] Na Itália, estima-se que 7/100.000 indivíduos apresentem PEH e na Espanha a prevalência alcança 9,6 casos por 100 mil habitantes.[7,8] O estudo mais recente realizado estimou que na Noruega a prevalência em 7.4/100 000, sendo de 5.5/100.000 para as formas autossômicas dominantes, 0.6/100 000 para as recessivas e 1.3/100 000 para casos isolados.[9]

3.1.3. Caracterização clínica

A manifestação clínica comum a todas as formas de PEH é a fraqueza bilateral e simétrica com espasticidade dos membros inferiores, de lenta progressão. Nas formas não complicadas de PEH, também conhecidas

como não sindrômicas, os sintomas limitam-se ao acometimento de neurônios motores superiores que se dirigem aos membros inferiores. Desta forma, observa-se paraparesia crural espástica, com hiperreflexia e sinal de Babinski, freqüentemente acompanhados por distúrbios do controle urinário e déficit da sensibilidade profunda nas extremidades distais.[3,10,11]

Nas formas complicadas, por sua vez, além dos sintomas acima descritos, podem ocorrer outras manifestações neurológicas e extra-neurológicas, incluindo neuropatia motora e sensitiva, atrofia óptica, retardo mental, demência, epilepsia, surdez, catarata, disartria, retinopatia, amiotrofia, disfagia e sintomas extrapiramidais.[1,3,12,13,14,15,16,17]

A idade de aparecimento dos sintomas da PEH pode se dar desde a infância até após a sexta década de vida. A gravidade e velocidade de progressão da doença são, também, muito variáveis e o avanço dos sintomas motores podem levar ao de uso de dispositivos auxiliares para deambulação. Na forma não complicada, a progressão é lenta e ocorre ao longo dos anos sem exacerbações, remissões, ou períodos de piora abrupta. Tipicamente, mantêm força e destreza das extremidades superiores normais sem envolvimento da fala, mastigação e deglutição.[3,4,13,15,18,19,20]

3.1.4. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico é estabelecido a partir do exame clínico, história familiar e, quando possível, teste genético. Recomenda-se investigação clínica minuciosa para descartar a hipótese de outras doenças que podem apresentar quadro clínico semelhante, tais como leucodistrofias, esclerose

múltipla, paraplegia espástica tropical (causada pelo vírus HTLV-1), anormalidades estruturais envolvendo o córtex ou a medula espinal, distonia L-Dopa reponsiva, deficiência de vitamina B12 e escleroses lateral amiotrófica e primária.[3]

3.1.5. Exames complementares

Nas PEH, os estudos de imagem do encéfalo e da medula espinal por ressonância magnética são em geral normais. Nas formas complicadas de PEH, o estudo da condução nervosa pode mostrar comprometimento sensitivo e motor com características axonais dos nervos periféricos.[11]

3.1.6. Anatomia patológica

Nas PEH não complicadas, a neuropatologia se caracteriza por degeneração axonal distal do trato corticoespinal e, em menor intensidade, do funículo posterior. Além da desmielinização, também, pode ocorrer perda moderada de células do corno anterior da medula.[3,4,11]

3.1.7. Genética

Até o momento, foram mapeados pelo menos 37 *loci* associados à PEH, 17 dos quais tiveram seus genes identificados.[4] Os *loci* associados à PEH são denominados SPG (de *spastic gait*) e numerados de acordo com a ordem cronológica em que foram reconhecidos.[3,4,12,13,15,18,20,22,23, 24,25]

Algumas condições, entre as quais a síndrome Spoan, não tiveram os seus loci identificados desta forma, mas mesmo assim são habitualmente incluídas entre as PEH.

Entre as 37 formas de SPG, 13 são transmitidas como um caráter de herança autossômico dominante (Quadro 1), 16 são de herança autossômica recessiva (Quadro 2) e cinco tem herança recessiva ligada ao cromossomo X (Quadro 3).

Quadro 1 – Formas de paraplegia espástica hereditária de herança autossômica dominante, com seus respectivos *locus*, gene e proteína (modificado de FINK, 2009)*[1].

Locus	Gene/proteína	Forma de PEH
SPG3A	SPG3A/ atlastina	Não complicada/ complicada
SPG4	SPAST/ espastina	Não complicada/ complicada
SPG6	NIPA1	Não complicada
SPG8	KIAA0196	Não complicada
SPG9	Desconhecido	Complicada
SPG10	KIF5A/isoforma 5ª da cinesina de cadeia pesada	Não complicada/ complicada
SPG12	Desconhecido	Não complicada
SPG13	HSPD1/ proteína heat shock 60	Não complicada
SPG17	BSCL2/ seipina	Complicada
SPG19	Desconhecido	Não complicada
SPG29	Desconhecido	Complicada
SPG31	REEP1	Não complicada
SPG33	ZFYVE27	Não complicada
SPG37	Desconhecido	Não complicada
SPG38	Desconhecido	Complicada

[1] Inclui-se as formas SPG 37 (Hanein et al, 2007) e 38 (Orlacchio et al, 2008) não inseridas na revisão de Fink 2009.

Quadro 2 - Formas de paraplegia espástica hereditária de herança autossômica recessiva com respectivos *locus*, gene e proteína (modificado de FINK, 2009)*[2].

Locus	Gene/proteína	Forma de PEH
SPG5A	Desconhecido	Não complicada
SPG7	SPG7/ paraplegina	Não complicada/complicada
SPG11	SPG11/KIAA1840	Não complicada/complicada
SPG14	Desconhecido	Complicada
SPG15	ZFYVE26/espastizi	Complicada
SPG20	SPG20/espartina	Complicada
SPG21	SPG21/maspardina	Complicada
SPG23	Desconhecido	Complicada
SPG24	Desconhecido	Complicada
SPG25	Desconhecido	Complicada
SPG26	Desconhecido	Complicada
SPG27	Desconhecido	Não complicada/ complicada
SPG28	Desconhecido	Não complicada
SPG30	Desconhecido	Complicada
SPG 32	Desconhecido	Complicada
Spoan	Desconhecido	Complicada
SPG35	Desconhecido	Complicada

Quadro 3: Formas de paraplegia espástica hereditária de herança autossômica recessiva ligada ao X com respectivos *locus*, gene e proteína (modificado de FINK, 2009)*[3].

Locus	Gene/proteína	Forma de PEH
SPG1	L1CAM	Complicada
SPG2	PLP1	Complicada
SPG16	Desconhecido	Não complicada/complicada
SPG34	Desconhecido	Não complicada
Allan-Herndon-Dudley	SLC16A2	Complicada

[2] Inclui-se as formas SPG 32 (Stevanin et al, 2007) e 35 (Dick et al, 2008) não inseridas na revisão de Fink 2009.
[3] Inclui-se a forma SPG 34 (Macedo-Souza et al, 2008) não inserida na revisão de Fink 2009.

3.1.8. Diagnóstico diferencial da síndrome Spoan

Apesar de não haver na literatura relatos que se sobreponham aos observados na síndrome Spoan, alguns relatos apresentam semelhança.

Dillmann e colaboradores relataram três irmãos em uma família consangüínea afetados por associação de espasticidade progressiva de início na infância, neuropatia periférica causada por comprometimento axonal e atrofia óptica progressiva de início na adolescência. Essa família, cuja doença apresentava padrão de herança autossômico recessivo, difere da Spoan pelo início mais tardio da atrofia óptica e pela velocidade de progressão da espasticidade, significativamente mais lenta.[28]

McDermott e Walker relataram uma família consangüínea originária de Gujerati, Índia, com três afetados por condição neurodegenerativa que cursava com neuropatia periférica, paraplegia espástica, atrofia óptica e retardo mental profundo.[29]

3.2. Instrumentos de avaliação em neurologia

As primeiras escalas de medida de doenças neurológicas foram descritas em 1950, mas o número e variedade aumentaram significativamente a partir da década de 80.[30]

Algumas escalas de avaliação em neurologia podem ser utilizadas em outras especialidades, como as escalas genéricas de qualidade de vida, depressão e dor, enquanto outras são utilizadas exclusivamente na área, mas úteis na descrição de diferentes distúrbios. Ressalta-se que varias escalas são específicas para doenças mais incidentes como o A.V.C, esclerose múltipla, lesão medular, Parkinson e Ataxia. [30,31]

A fim de garantir maior precisão aos resultados obtidos e facilitar a análise descritiva recomenda-se que a escala seja: 1. adequada à tarefa; 2. válida; 3. exata e, portanto, deve medir com precisão o que pretende medir; 4. reprodutível (precisão); 5. eficiente e fácil de usar, e que não necessite de treinamento específico; 6. sensível à mudança na condição subjacente e ainda relativamente insensível a flutuação do sintoma; 7. consistente ao longo do tempo.[30,31]

3.2.1. Escalas específicas para paraplegias espásticas hereditárias.

A escala ponderada de paraplegia espástica (EPPE) descrita por Schule e colaboradores é o único instrumento validado para esta condição e mensura a severidade e progressão da doença. É constituída por 13 itens relacionados ao desempenho funcional e motor das formas não complicadas de PEH e por um inventário de sinais e sintomas adicionais, presentes nas formas complicadas, que compõe a segunda parte da escala. A aplicação de EPPE requer menos de 15 minutos e não depende de qualquer equipamento especial.[32]

A avaliação foi realizada em dois grupos independentes de pacientes e o procedimento de validação em duas fases. O estudo indicou alta correlação interavaliadores e a confiabilidade. A validação do instrumento ocorreu por meio, também da alta correlação da EPPE com o índice de Barthel e a escala ponderada internacional de ataxia (validade convergente) e baixa correlação com o mini exame do estado mental (validade discriminativa).[32]

3.2.2. Escalas funcionais e motoras

Pesquisas demonstram que diversos instrumentos podem ser utilizados para verificar as habilidades funcionais, grau de dependência e o desempenho motor de um indivíduo com doença neuromuscular. Dois instrumentos funcionais, o Índice de Barthel Modificado (IBM) e a Medida de Independência Funcional (MIF) são considerados genéricas e, frequentemente descritos na literatura por definirem o grau de dependência de indivíduos com doenças neurológicas distintas.[33,34,35,36]

As escalas motoras englobam uma vasta lista de instrumentos que qualificam ou quantificam determinados fatores do controle motor, como por exemplo, tônus, equilíbrio, marcha, postura e força. Para este estudo optou-se pela escala de modificada Ashworth, escala de avaliação motora e o índice de deambulação por serem frequentemente descritas na literatura, validadas, reprodutíveis e indiretamente relacionadas à EPPE.[37,38,39,40,41,42,43,44]

A importância de quantificar a capacidade funcional e motora no âmbito desta doença é relevante já que complementa o exame clínico tradicional, oferece maior precisão diagnóstica e estabelece parâmetros para o acompanhamento do paciente. Além disso, pode indicar medidas de prevenção, identificar populações de risco, favorecer ao investimento em saúde e qualidade de vida, além de servir como instrumento de planejamento de ações e políticas públicas.[31]

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

Participaram deste estudo 61 dos 71 indivíduos conhecidos com diagnóstico clínico de Spoan e cujo estudo genético mostrou ligação com 11q13. Estes 61 indivíduos incluem:

a) 23 sujeitos, descritos por Macedo-Souza *et al* (2005);[1]

b) 37 sujeitos, descritos por Macedo-Souza *et al.* (2008);[2]

c) Uma paciente, não previamente relatada, filha de pais consanguíneos e que tem todas as características de Spoan, porém não têm ancestrais provenientes da região sudoeste do RN.

4.1.1. Características da amostra

Dos 61 indivíduos avaliados, 42 (68,8%) eram do sexo feminino e 19 (31,2%) do masculino. A idade média por ocasião da avaliação foi de 34 ($\pm$13) anos, variando entre 5 e 72 anos. Para análise dos dados, considerou-se cinco grupos de acordo com as seguintes faixas etárias: abaixo de 20 anos, de 20 a 29 anos ([20, 30[ ), de 30 a 39 anos ([30,40[ ), de 40 a 49 anos ([40,50[ ) e acima de 50 anos. O número de participantes de cada grupo, bem como a idade média e respectivo desvio padrão constam da Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição etária dos 61 portadores de Spoan

Grupos	N (%)	Média da faixa etária (anos)	Idade mínima	Idade máxima
< 20	4 (6,5)	10	5	13
[20, 30[	16 26,2)	26	21	29
[30, 40[	16 (26,2)	35	30	39
[40, 50[	17 (27,8)	44	40	49
> 50	8 (13,1)	59	53	72

4.2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado com o uso de escalas e instrumentos de avaliação validados para quantificar o grau de dependência, o grau da espasticidade, a habilidade de permanecer sentado, o estágio de deambulação, a força muscular de preensão palmar, e a sensibilidade a pressão profunda e protetora das mãos e pés.

As informações foram coletadas por meio da observação direta e de entrevistas com os pacientes.

Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clinicas da FMUSP(Apêndice A) e os participantes dessa investigação ou responsáveis assinaram termo de consentimento pós-informação (Apêndice B). Os pacientes foram avaliados em serviços de saúde próximos ao local em que residem ou mesmo nos seus domicílios.

4.3. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

4.3.1. Avaliação do desempenho funcional

Definiu-se o grau de dependência dos indivíduos por meio do Índice de Barthel Modificado.[33, 34,36]

A primeira versão do índice de Barthel foi desenvolvida para mensurar o grau de dependência de indivíduos com doenças crônicas após um período de reabilitação.[35] A segunda versão, IBM (Anexo A), procura estabelecer o grau de dependência do sujeito em dez categorias funcionais, a saber: (1) higiene pessoal, (2) banho, (3) alimentação, (4) toalete, (5) subir escadas, (6) vestuário, (7) controle vesical, (8) controle intestinal (9) deambulação e (10) transferências. Para cada categoria foi proposta uma pontuação de acordo com o nível de dependência, que é de 0 quando o indivíduo é incapaz de realizar a tarefa até 15 quando ele se mostra totalmente independente. O grau de dependência foi estabelecido em cinco categorias de acordo com o escore total alcançado: total (0-24), grave (25-50), moderado (51-75), mínimo (76-99) e independente (100).[33,]

4.3.2. Avaliação do desempenho motor

Na avaliação do desempenho motor empregou-se escalas específicas para PEH, quantificou-se o grau da espasticidade, a habilidade em permanecer sentado, o padrão de deambulação e a força de preensão palmar.

4.3.2.1. Escalas de avaliação de paraplegias espásticas hereditárias

Utilizou-se duas escalas de avaliação de PEH: a escala ponderada de paraplegia espástica (EPPE), descrita por Schule (Anexo B), e a escala funcional ponderada de paraplegia espástica hereditária (EFPPEH), descrita por Fink (Anexo C).[32,45]

A EPPE é um instrumento composto por 13 variáveis que permitem mensurar a intensidade da paraplegia espástica. Para cada uma delas, a pontuação pode ir de 0, para normal, até 4, para um comprometimento grave. A pontuação máxima que um indivíduo pode alcançar é, portanto, de 52. Como complemento, inclui-se o inventário de sinais e sintomas, desenvolvido para as PEH complicadas, que não recebe pontuação. Como os resultados deste estudo complementaram os dados de Macedo-Souza (2008), o inventário foi substituído pela descrição clínica detalhada (Apêndice C).

Na EFPPEH, é verificado o nível de disfunção, baseado nos prejuízos funcionais relacionados a locomoção e a qualidade da marcha, na necessidade de dispositivos auxiliares e na porcentagem do tempo que o indivíduo necessita utilizar cadeira de rodas. Trata-se de um instrumento semi quantitativo com medidas do tipo ordinal representadas por definições de cada um dos valores. Considera-se nível 0 para indivíduos que não apresentam prejuízo funcional ou de marcha e 5 para indivíduos com grau

máximo de comprometimento e que permanecem mais que 50% do tempo numa cadeira de rodas.

4.3.2.2. Escala de avaliação da espasticidade

Para a avaliação da espasticidade, foi utilizada a escala modificada de Ashworth. Esse é um instrumento qualitativo com medidas do tipo ordinal representadas por definições de cada um de seus valores (Anexo D). Na EMA, a avaliação foi realizada por meio da movimentação passiva dos membros inferiores dos indivíduos em repouso, graduando de 0 a 5 pontos o grau de resistência gerada pela espasticidade nos músculos quadríceps femoral, tríceps sural e adutores do quadril na posição supino.[37,38,39,40,41]

4.3.2.3. Avaliação da habilidade em ficar sentado e de deambular

A habilidade de permanecer sentado foi averiguada com a escala de avaliação motora (Anexo E). Considerando a perda precoce da marcha e a ausência do equilíbrio na posição ortostática nos indivíduos com a Síndrome SPOAN, utilizou-se o índice de deambulação que possibilita a caracterização e a padronização do estágio da doença em relação à marcha e a necessidade de cadeira de rodas (ANEXO F).[42,43,44]

Estes instrumentos apresentam valores que correspondem a uma determinada característica, sendo que na escala de AM quanto maior o valor melhor a habilidade de permanecer sentado. Já no ID, quanto maior o valor pior a habilidade de locomoção.

4.3.2.4. Avaliação da força de preensão palmar

A força de preensão manual foi avaliada com o dinamômetro hidráulico de Jamar (Asimow Engineering, Tentron, Canadá) seguindo normas estabelecidas pela Sociedade norte americana de terapeutas de mão (SATM).[46,47]

Após calibração do instrumento, adotou-se a segunda posição de preensão do dinamômetro para todos os indivíduos, que foram posicionados sentados com o braço aduzido paralelo ao tronco, cotovelo fletido a 90º e antebraço e punho em posição neutra. Calculou-se a média dos valores obtidos durante as três tentativas com intervalo de um minuto entre elas como ilustrado na figura 2.[48,49,50,51,52]

Figura 2: posicionamento padrão utilizado para a avaliação da força de preensão palmar com o dinamômetro hidráulico de Jamar.

Considerou-se como valores de referência (normal) da descrição em quilograma-força (kgf), para o sexo masculino até 20 anos de idade: 45,8 (dominante) e 43,8 (não dominante); e 43,2 (dominante), 41,6 (não dominante) para indivíduos até 45 anos. Para o sexo feminino, até 20 anos,

27,2 (dominante) e 25,6 (não dominante); e até 45 anos, 27,0 (dominante) e 25,7(não dominante).[48,49.]

4.3.3. Avaliação da sensibilidade

Avaliou-se o limiar de percepção do tato e sensação a pressão profunda dos pés e mãos com auxílio de um estesiômetro composto por seis monofilamentos de náilon (0,05 g, 0,2 g, 4,0 g, 10,0 g e 300 g), desenvolvidos por Semmes-Weistein (figura 2).[53,54]

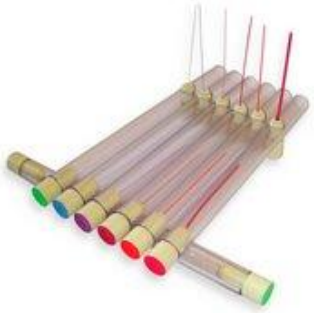


Figura 3 - Estesiômetro com os seis monofilamentos de náilon.

Os monofilamentos permitem graduar a sensibilidade em vários níveis, de normal até a perda da sensibilidade profunda, passando por níveis intermediários. Assim, a percepção de cada monofilamento aplicado nos pés e nas mãos está associada a uma interpretação, conforme apresentado no Quadro 4.[53,54,55,56]

Para facilitar a interpretação e assim calcular um escore total de sensibilidade estipulou-se uma pontuação para cada monofilamento. Assim, o valor mínimo que o indivíduo poderia obter para o pé foi 22, o que indica sem alteração de sensibilidade, e o valor máximo 154, indica maior acometimento. Já para a mão o mínimo foi de 14 e o máximo 98.

Quadro 4 - Interpretação dos achados obtidos com o uso do monofilamento de náilon sugerido pelo Ministério da Saúde em 1997.[56]

Código de cor para registro e pontuação	**Monofilamento**	**Interpretação**
1ponto	Nominal: 0,05g	Sensibilidade normal para mãos e pés.
2pontos	Nominal: 0,2g	Sensibilidade normal para pés; Diminuída nas mãos com dificuldade na discriminação fina.
3 pontos	Nominal: 2,0g	Sensibilidade protetora diminuída nas mãos, mas suficiente para prevenir lesões.
4 pontos	Nominal: 4,0g	Perda da sensibilidade protetora para as mãos e às vezes para os pés. Perda da discriminação quente/frio.
5pontos	Nominal: 10,0g	Perda da sensação protetora para os pés, ainda podendo sentir pressão profunda e dor.
6 pontos	Nominal: 300g	Perda da sensibilidade a pressão profunda podendo ainda sentir dor.
7pontos	Sem resposta	Perda da sensibilidade à pressão profunda, normalmente não sente dor.

Para o preenchimento da ficha de avaliação destacou-se sete territórios das mãos dos nervos ulnar, mediano e radial e nove territórios do nervo tibial posterior, um do fibular e um do sural como ilustram as figuras 4 e 5.[53,54,55,56,57]

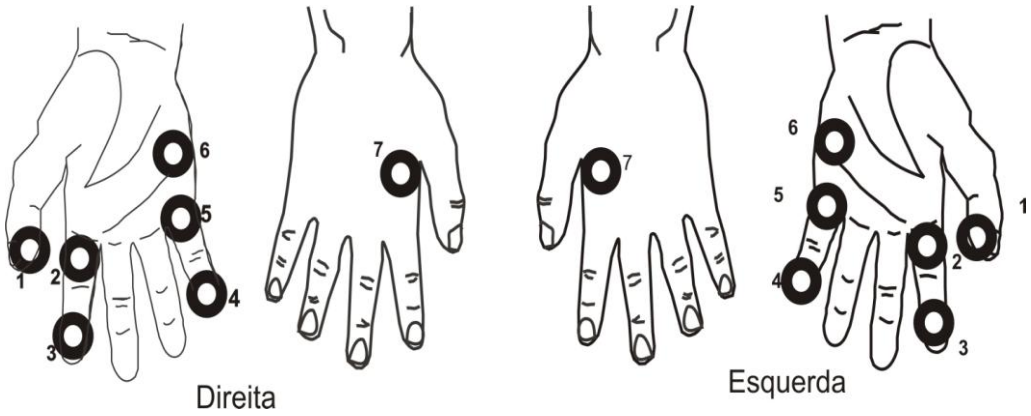


Figura 4: regiões das mãos submetidas a aplicação dos monofilamentos de náilon.

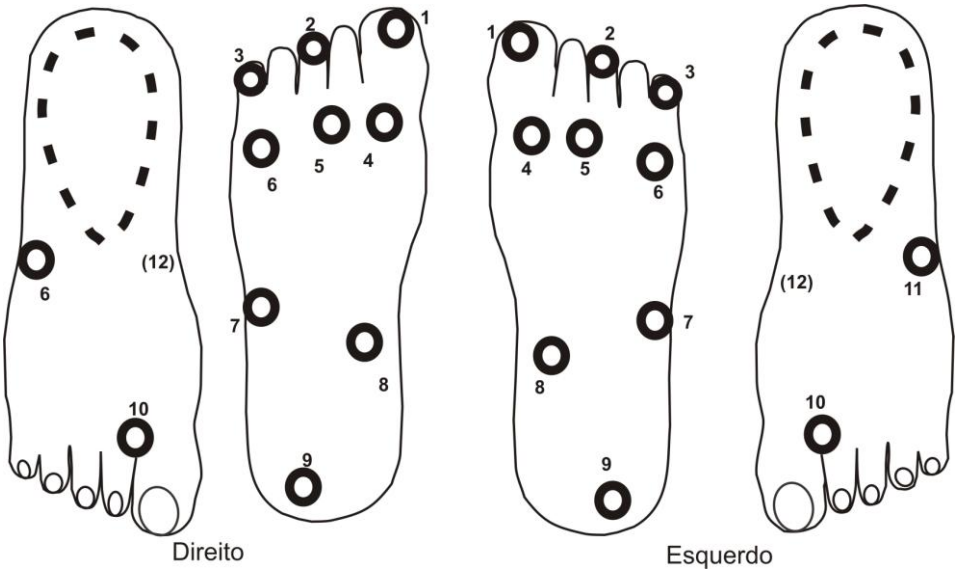


Figura 5: regiões dos pés submetidas a aplicação dos monofilamentos de náilon.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as escalas do tipo ordinal considerou-se os cálculos da moda e respectiva freqüência, mediana, máximo e mínimo associadas a uma análise descritiva do comportamento da amostra frente a cada instrumento descrito.

Para as escalas de paraplegia espástica e índice modificado de Barthel, utilizou-se testes de normalidade (Anderson-Darling e Kolmogorov-Smirnov) para confirmar o uso do coeficiente de correlação de Pearson na análise da correlação entre a pontuação das escalas e a idade dos indivíduos.

5. RESULTADOS

5.1. Desempenho funcional

Na avaliação das habilidades funcionais, verificou-se que 28 indivíduos (45,9%) tinham grau de dependência máximo, 16 (26,2%) total, 14 (22,9%) médio e apenas 2 (3,3%) mínimo. O desempenho conjunto dos pacientes com Spoan é considerado grave.

5.1.1. Análise funcional pelo índice de Barthel modificado

As características da escala em função da faixa etária estão descritas na tabela 2.

Tabela 2 - Pontuação média, desvio-padrão, valores máximo e mínimo obtidos nas cinco faixas etárias com a aplicação do índice de Barthel modificado

Faixa Etária (anos)	N	Média	Desv. Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
< 20	4	67	9	57	70	73
[20, 30[	16	47	24	0	46	83
[30, 40[	16	40	18	0	41	75
[40, 50[	17	29	16	0	27	53
> 50	8	28	28	0	28.5	68

Para averiguar a correlação entre o IBM e a idade, foi calculado o coeficiente de correlação linear de Pearson. O valor deste coeficiente foi -0.42 e a probabilidade desta correlação ser nula foi p=0.001. Tais resultados indicam que há uma correlação moderada entre os dados e que a pontuação dos indivíduos decresce com o aumento da idade como demonstrado nos gráficos 16 e 17. A correlação entre a faixa etária e o grau de dependência de acordo com a IBM é apresentada no gráfico 18.

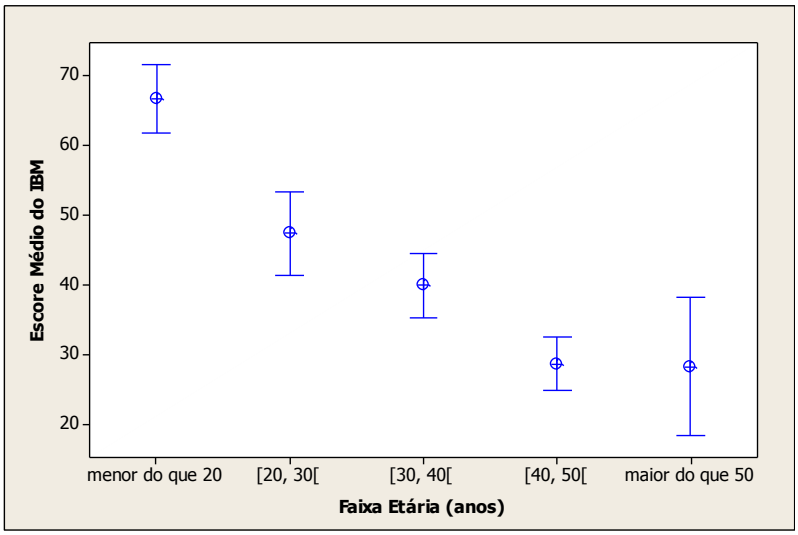


Gráfico 1 - Pontuação média obtida em cinco faixas etárias no IBM

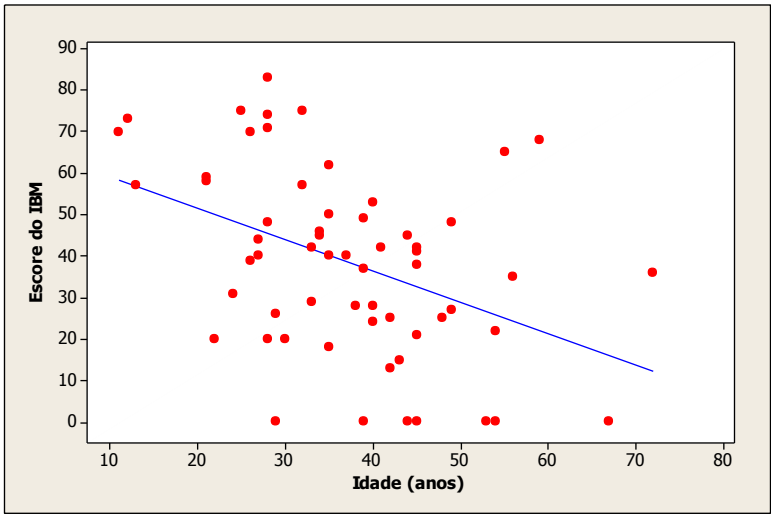


Gráfico 2- Gráfico de dispersão que relaciona a idade com a pontuação alcançada no IBM

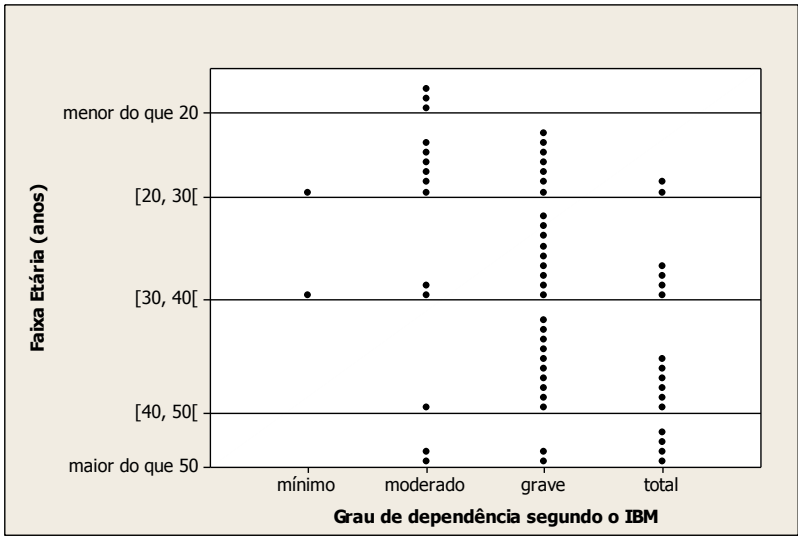


Gráfico 3: Correlação entre os graus de dependência verificados no IBM e os grupos etários.

5.2. DESEMPENHO MOTOR

5.2.1. Escala ponderada de paraplegias espásticas (EPPE)

A EPPE foi aplicada em 60 indivíduos (uma paciente, de 5 anos de idade, foi excluída dessa análise) e a média alcançada foi de 40,7 pontos (±5,5). Vinte e quatro (40%) indivíduos alcançaram entre 27 e 39 pontos e 36 (60%) entre 40 e 52 pontos. A pontuação média obtida em cinco faixas etárias é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Pontuação média, desvio-padrão, valores máximo e mínimo obtidos nas cinco faixas etárias com a aplicação da EPPE.

Faixa Etária (anos)	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
< 20	3	35	3	33	38
[20, 30[	15	41	4	35	48
[30, 40[	16	41	5	34	50
[40, 50[	16	43	4	38	51
> 50	10	41	4	37	51

A média do escore da EPPE não variou de forma significativa nas diferentes faixas etárias. A pontuação média mais baixa, de 35 pontos, foi alcançada no grupo com menos de 20 anos de idade. A partir desta faixa etária permaneceu estável, variando de 41 a 43 pontos (Gráficos 4 e 5). O valor obtido por meio do coeficiente de Pearson indica que não há correlação entre a pontuação alcançada na EPPE com idade, já que valores menores que 0.19 indicam probabilidade nula.

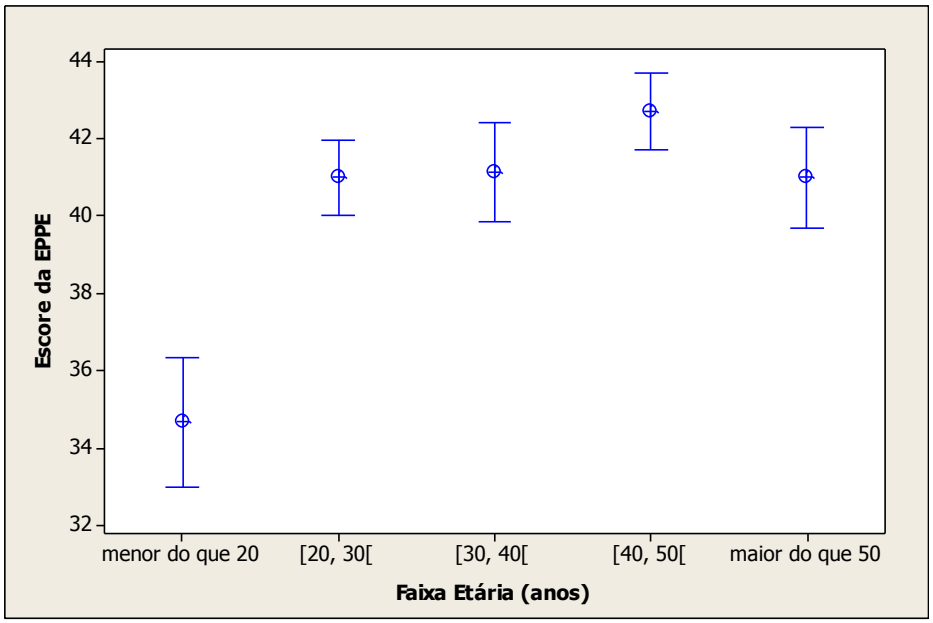


Gráfico 4: Relação entre idade e escore total na EPPE**.**

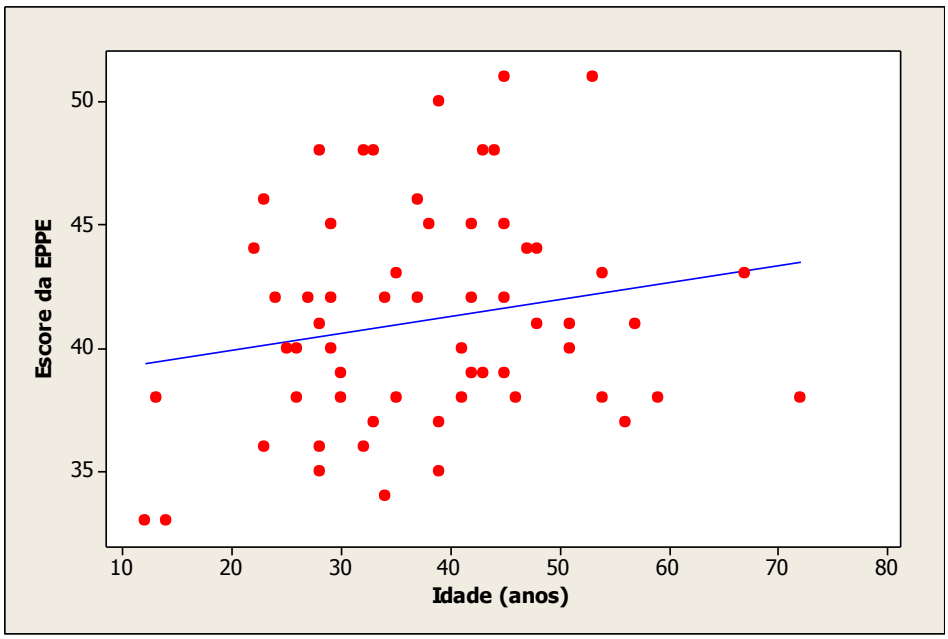


Gráfico 5: Gráfico de dispersão elaborado a partir da pontuação na EPPE e a idade dos pacientes.

5.2.2. Escala Funcional Ponderada de Paraplegia Espástica Hereditária (EFPPEH).

A análise para a EFPPEH consistiu nos cálculos da moda e respectiva freqüência (N para a moda), da mediana e dos valores máximo e mínimo, como está apresentado na tabela 4.

Tabela 4 - Valores obtidos na aplicação EFPPEH

Variável	N	Mínimo	Mediana	Máximo	Moda	N para Moda
Nível alcançado na EFPPEH	61	2	5	5	5	44

Verificou-se que entre os 61 indivíduos avaliados, 44 (72,1%) apresentavam nível 5 de disfunção, caracterizado por grave prejuízo funcional e da marcha, necessidade de dispositivos auxiliares e de permanecer mais do que 50% do tempo em cadeira de rodas. Quatorze (22,9%) encontravam-se no nível 4, um (1,6%) no nível 3 e um (1,6%) no nível 2 de disfunção. Esses resultados estão apresentados no gráfico de dispersão elaborado para a população total (Gráfico 3) e para a população estratificada por faixa etária (Gráfico 6).

A tabela 5 apresenta a freqüência de ocorrência dos níveis da escala para cada faixa etária e para a população:

Tabela 5 - Freqüência de ocorrência dos graus da EFPPEH.

Faixa Etária	**2**	**3**	**4**	**5**
< 20	25%	25%	50%	0
[20, 30[	0	6.25%	37.5%	56.25%
[30, 40[	0	0	25%	75%
[40, 50[	0	0	0	100%
> 50	0	0	25%	75%
Total	1.64%	3.28%	22.95%	72.13%

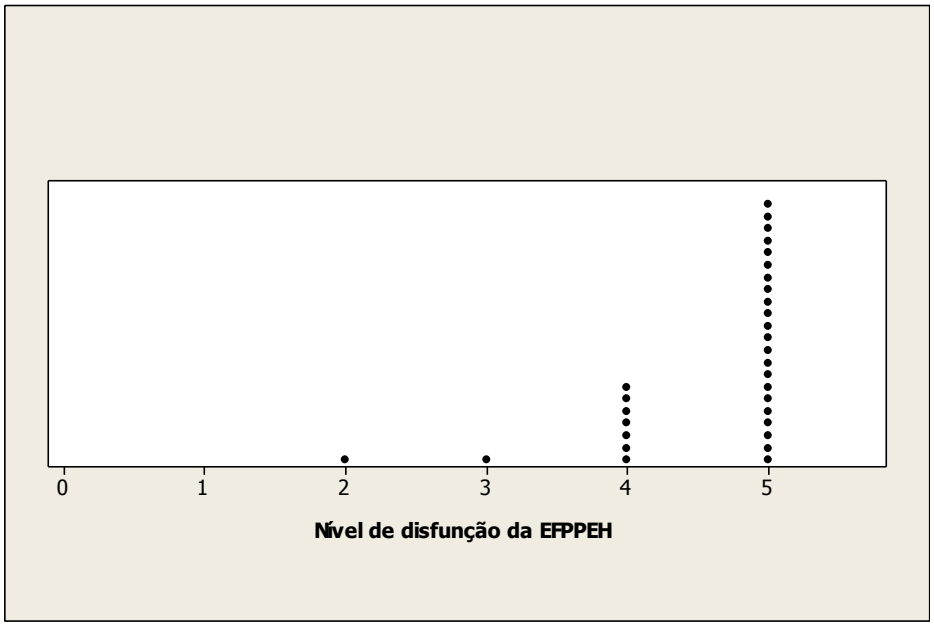


Gráfico 6 - Gráfico de dispersão com os valores obtidos com a aplicação da EFPPEH.

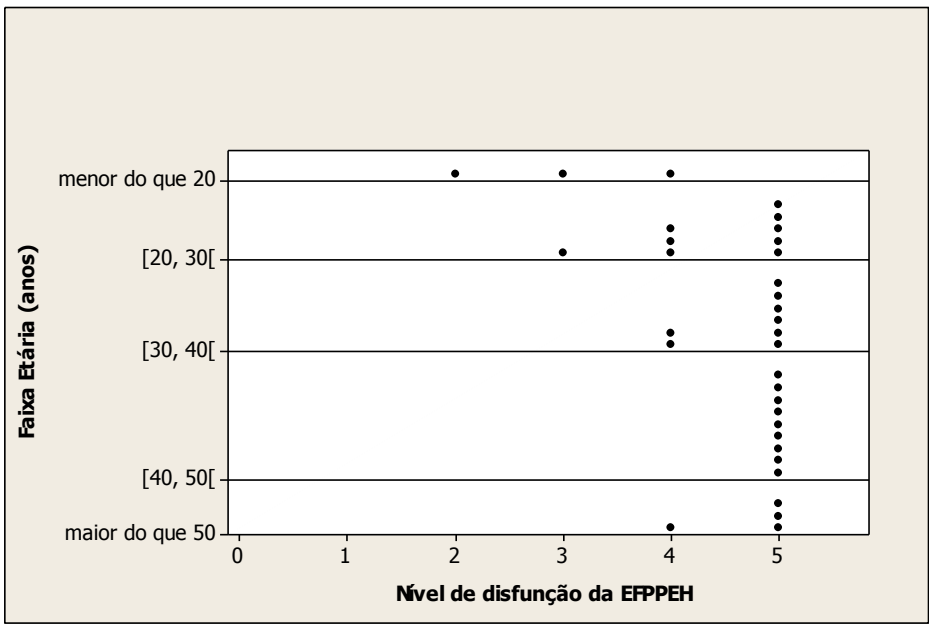


Gráfico 7 - Gráfico de dispersão com valores obtidos na análise da EFPPEH por grupo etário.

5.2.3. Escala modificada de Ashworth

A EMA foi aplicada em 60 indivíduos para a avaliação do tríceps sural, do quadríceps femoral e dos adutores de quadril, dos lados direito e esquerdo. Como não se observou diferença entre os lados, considerou-se apenas um valor.

A pontuação alcançada na avaliação desses três grupamentos musculares está apresentada na tabela 6. Essa última apresenta distribuição bimodal, com picos de frequência nos graus 1 e 4 da escala.

Tabela 6 - Pontuação alcançada na avaliação do tônus pela EMA.

Músculos	N	Mínimo	Mediana	Máximo	Moda	N para a Moda
Tríceps sural	60	1	5	6	6	28
Quadríceps	60	1	5	6	2	20
Adutor	60	1	4.5	6	6	23

No gráfico 8 verifica-se a distribuição bimodal, com picos de freqüência nos graus ‘1’ e ‘4’ de espasticidade dos músculos tríceps sural, quadríceps femoral e adutores do quadril.

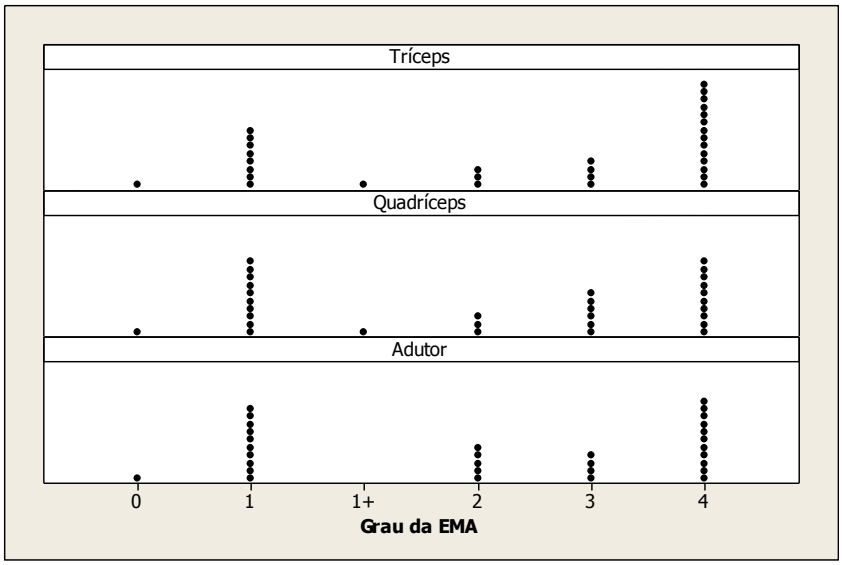


Gráfico 8 - Gráfico de dispersão com os graus de espasticidade dos músculos tríceps sural, quadríceps e adutores do quadril.

Para verificar a correlação da idade com a espasticidade muscular, foi realizada a análise da população dividida por faixa etária, como feito anteriormente para as outras escalas nos músculos tríceps sural (Tabela 7 e Gráfico 9) quadríceps femoral (Tabela 8) e adutores do quadril (Tabela 9).

Tabela 7: frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do tríceps sural de acordo com a descrição da EMA.

Faixa Etária (anos)	Freqüência de Ocorrência dos graus da EMA					
	0	**1**	**1+**	**2**	**3**	**4**
< que 20	0	33.33	33.33	0	0	33.33
[20, 30[	0	50	0	6.25	0	43.75
[30, 40[	6.25	12.5	6.25	18.75	6.25	50
[40, 50[	0	17.65	0	0	23.53	58.82
> 50	12.5	25	0	25	25	12.5
Todos	3.33	26.67	3.33	10	11.67	45

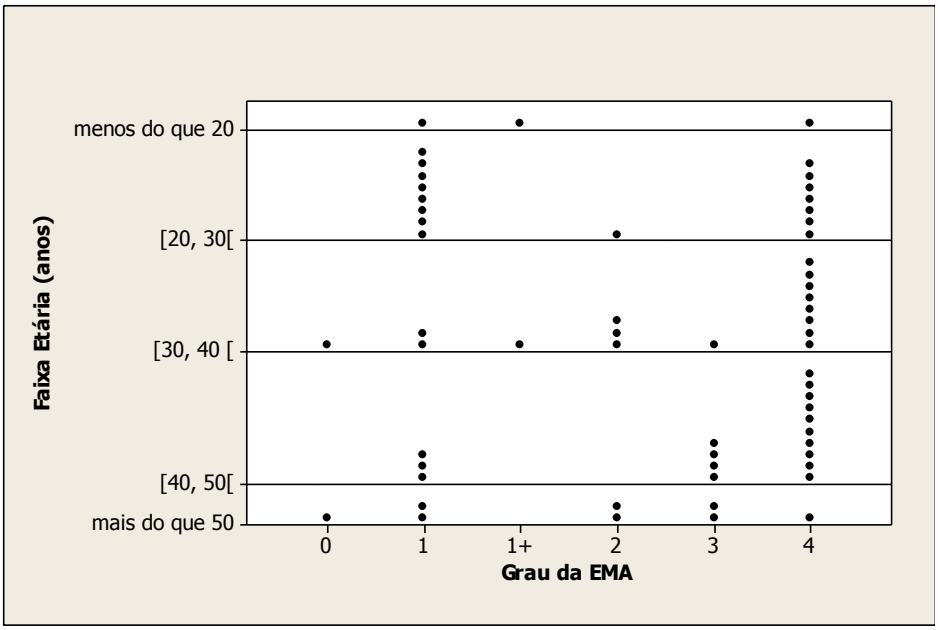


Gráfico 9: frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do tríceps sural de acordo com a descrição da EMA.

A tabela 8 apresenta a freqüência de ocorrência dos graus de espasticidade do quadríceps femoral segundo critérios da EMA. Verifica-se, também, a freqüência maior dos graus 1 e 4. O Gráfico 10 ilustra a característica bimodal de distribuição para todas as faixas etárias.

Tabela 8 : frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do quadríceps femoral de acordo com a descrição da EMA.

Faixa etária	0	1	1+	2	3	4
< 20	0	33.33	0	33.33	33.33	0
[20, 30[	0	31.25	0	6.25	31.25	31.25
[30, 40[	0	31.25	0	18.75	18.75	31.25
[40, 50[	0	29.41	11.76	5.88	11.76	41.18
> 50	12.5	50	0	0	12.5	25
Todos	1.67	33.33	3.33	10	20	31.67

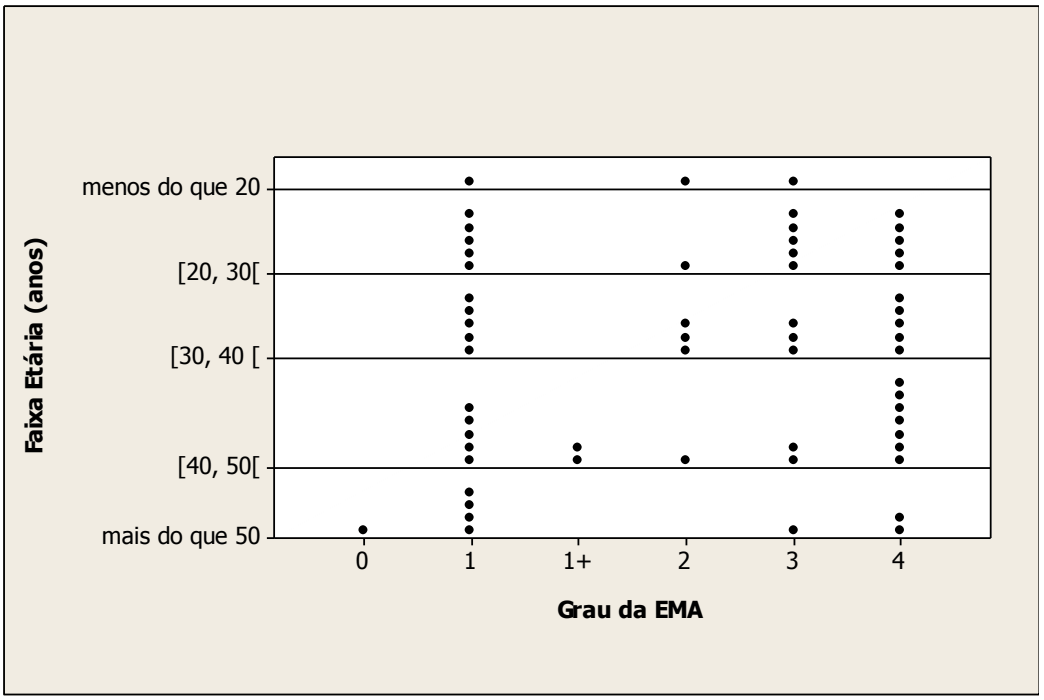


Gráfico 10: frequência de ocorrência dos graus de espasticidade do quadríceps femoral de acordo com a descrição da EMA

A tabela 9 apresenta a freqüência de ocorrência dos graus de espasticidade dos adutores do quadril segundo critérios da EMA. Verifica-se, também, a freqüência maior dos graus 1 e 4. O Gráfico 11 ilustra a característica bimodal de distribuição para todas as faixas etárias.

Tabela 9: frequência de ocorrência dos graus de espasticidade dos adutores do quadril de acordo com a descrição da EMA**.**

Faixa etária	0	1	2	3	4
< 20	0	33.33	66.67	0	0
[20, 30[	0	18.75	6.25	18.75	56.25
[30, 40[	0	37.5	25	12.5	25
[40, 50[	0	29.41	17.65	11.76	41.18
> 50	12.5	50	0	12.5	25
Todos	1.67	31.67	16.67	13.33	36.67

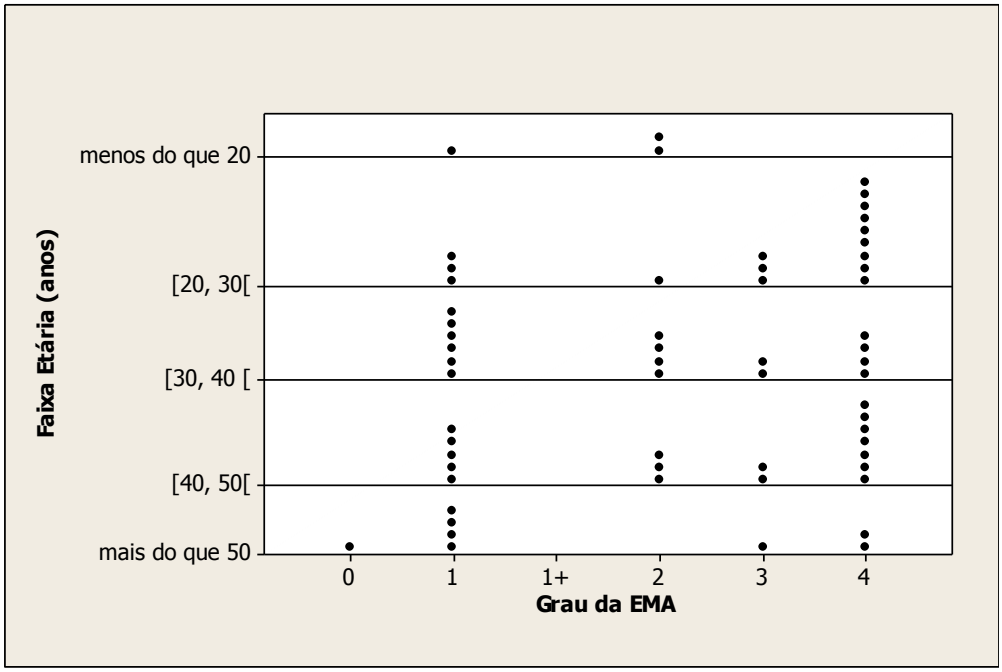


Gráfico 11: frequência de ocorrência dos graus de espasticidade dos adutores de quadril de acordo com a descrição da EMA para cada grupo etário.

5.2.4. Escala de avaliação motora (AM)

A tabela 10 apresenta o desempenho alcançado na escala de AM por meio dos valores máximo e mínimo, a mediana e a moda (freqüência).

Tabela 10 - Desempenho alcançado na Escala de Avaliação Motora

Variável	N	Mínimo	Mediana	Máximo	Moda	N para Moda
Grau da AM	61	1	1	6	1	33

Os resultados da escala de avaliação motora estão apresentados como um gráfico de dispersão geral (Gráfico 12) e outro estratificado por faixa etária (Gráfico 13). É possível verificar uma distribuição mais concentrada no nível mais baixo da escala, indicando pior desempenho, e com menor número de ocorrências a medida que a pontuação aumenta.

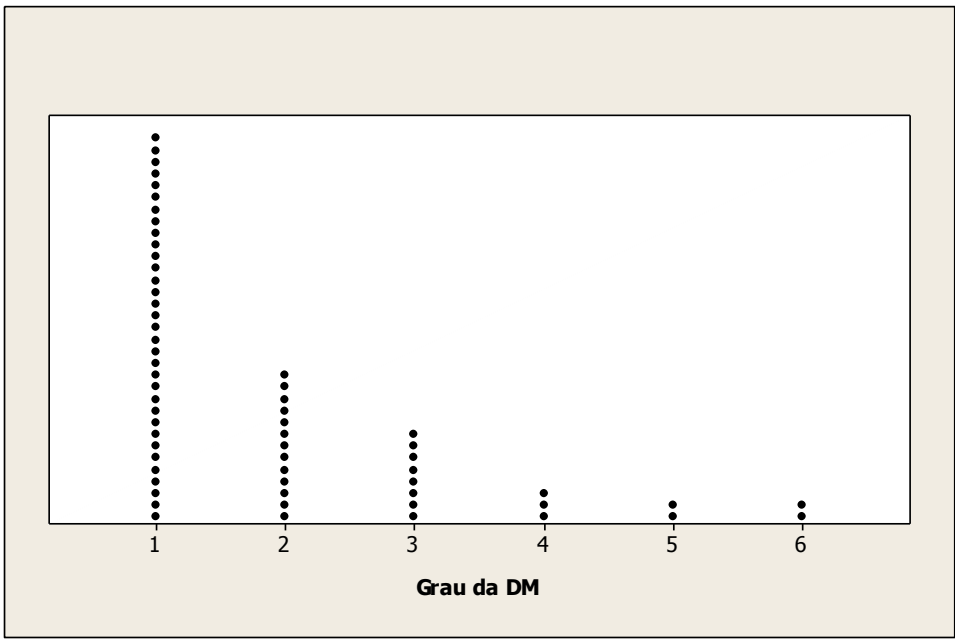


Gráfico 12 - Gráfico de dispersão geral com valores da escala AM**.**

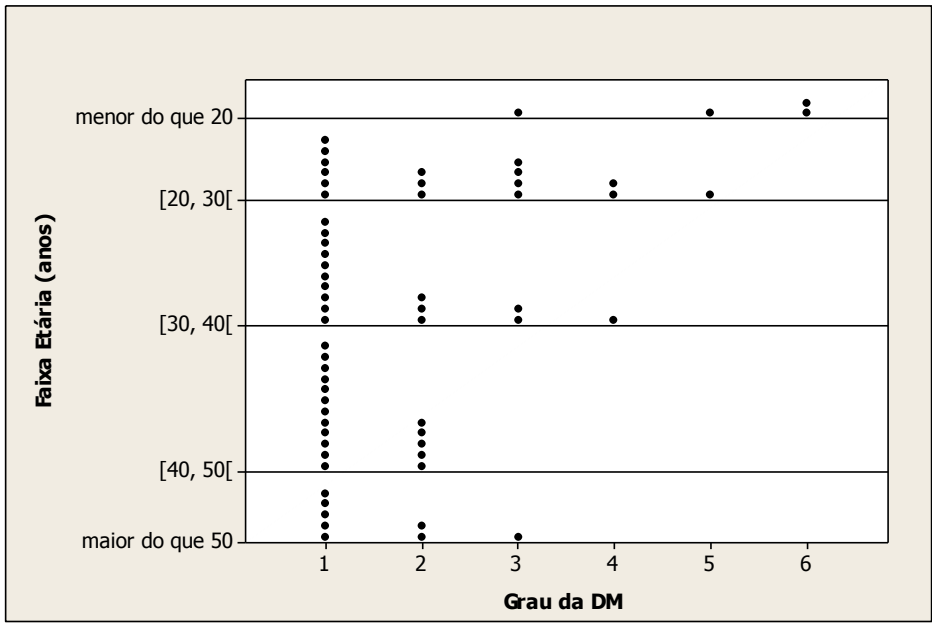


Gráfico 13 - Gráfico de dispersão com valores da escala AM por grupo etário.

A tabela 11 apresenta a freqüência de ocorrência de cada grau da escala para as diferentes faixas etárias.

Tabela 11 - Frequência de ocorrência de cada nível da escala de avaliação motora por grupo etário.

Faixa Etária (anos)	Freqüência de Ocorrência dos Níveis da AM					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
< 20	0	0	25	0	25	50
[20, 30[	37.5	18.75	25	12.5	6.25	0
[30, 40[	62.5	18.75	12.5	6.25	0	0
[40, 50[	70.59	29.41	0	0	0	0
> 50	62.5	25	12.5	0	0	0
Todos	54.1	21.31	13.11	4.92	3.28	3.28

Durante o período de avaliação verificou-se uma variação dos hábitos relacionados a postura sentada. 54%dos indivíduos necessitavam de apoio para manter-se na posição, no entanto, o grau da espasticidade e as deformidades instaladas interferiram na forma como sentavam (figuras 6, 7).

Figura 6: paciente com grave comprometimento motor que obteve grau 1 na escala de avaliação motora e, devido as deformidades senta-se habitualmente no chão.

Figura 7: pacientes que, também, obtiveram grau 1 na escala de avaliação motora, no entanto, conseguem permanecer sentados com apoio na cadeira de rodas ou cadeira comum.

5.2.5. Índice de deambulação

A tabela 12 apresenta os resultados referentes aos graus de comprometimento alcançados pelos indivíduos afetados no índice de deambulação, considerando valores máximo, mínimo, a mediana e a moda.

Tabela 12: comportamento dos indivíduos em relação aos graus de comprometimento do ID

Variável	N	Mínimo	Mediana	Máximo	Moda	N para Moda
Grau do ID	61	4	9	10	9	31

O gráfico 14 apresenta os graus obtidos no índice de deambulação pelos afetados com Spoan.

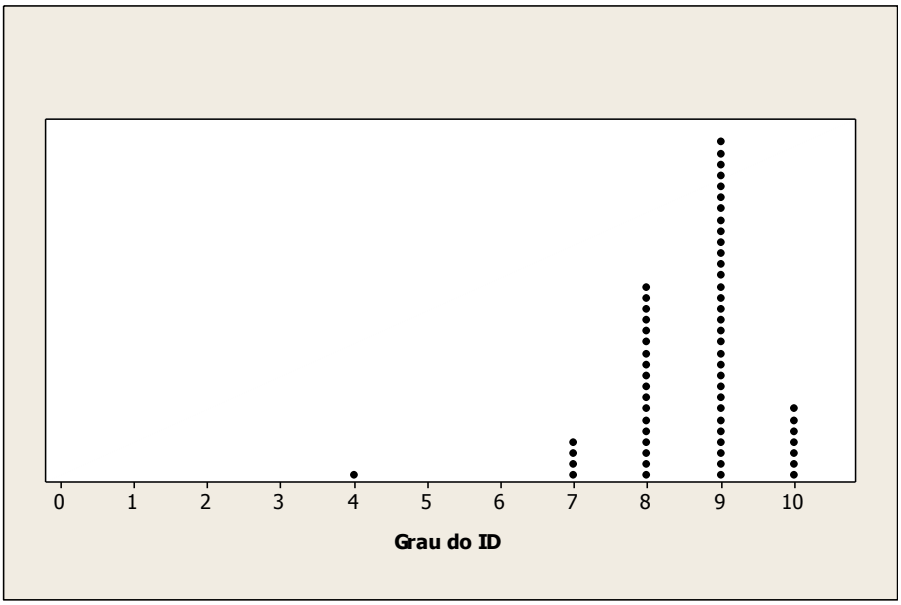


Gráfico 14: Gráfico de dispersão geral para os níveis do ID.

Com o objetivo de verificar se havia uma correlação entre o índice de deambulação com a idade, foi realizada análise estratificando a população em faixas etárias. (tabela 13).

Tabela 13: Valores obtidos no ID por grupo etário

Faixa Etária (anos)	N	Mínimo	Mediana	Máximo	Moda	N para Moda
< 20	4	4	7	8	7	2
[20, 30[	16	7	8	10	8	9
[30, 40[	16	8	9	10	9	11
[40, 50[	17	8	9	10	9	13
>50	8	7	9	10	10	3

O gráfico 15 apresenta a freqüência dos graus do índice de deambulação nos cinco grupos etários.

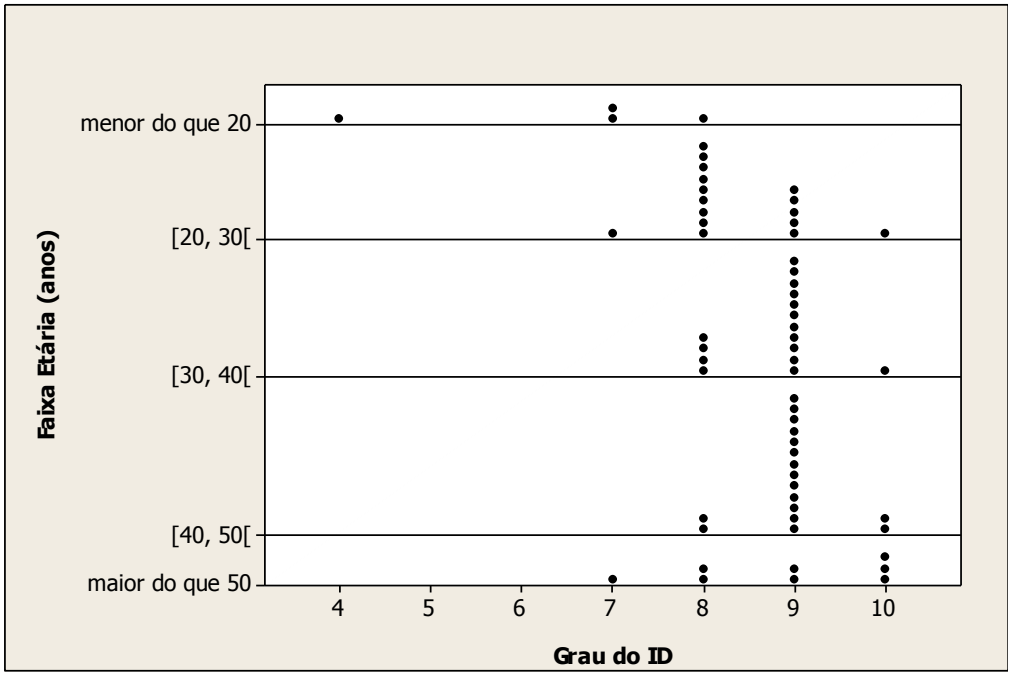


Gráfico 15- gráfico de dispersão ilustrando a freqüência dos graus do ID por grupo etário.

A tabela 14 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com o grau alcançado por faixa etária.

Tabela 14 - Freqüência de ocorrência dos níveis do índice de deambulação.

Faixa Etária (anos)	Freqüência de ocorrência dos graus do ID				
	4	**7**	**8**	**9**	**10**
< 20	1(25%)	2(50%)	1(25%)	0	0
[20, 30[	0	1(6.25%)	9(56.25%)	5(31.25%)	1(6.25%)
[30, 40[	0	0	4(25%)	11(68.75%)	1(6.25%)
[40, 50[	0	0	2(11.76%)	13(76.47%)	2(11.76%)
> 50	0	1(12.5%)	2(25%)	2(25%)	3(37.5%)
Todos	1(1.64%)	4(6.56%)	18(29.51%)	31(50.82%)	7(11.48%)

As figuras 8, 9, 10, 11 ilustram, respectivamente, os pacientes que obtiveram os graus 7,8,9,10 de acordo com a descrição índice de deambulação.

Figura 8: paciente que obteve escore 7 no ID caracterizado por marcha limitada em diversas etapas com suporte bilateral e incapacidade de andar 7,5m

Figura 9: paciente que obteve escore 8 no ID caracterizado por restrição a cadeira de rodas e habilidade para realizar transferências

Figura 10: paciente que obteve escore 9 no ID caracterizado pela restrição a cadeira de rodas e incapacidade de realizar transferências.

Figura 11: paciente com grave comprometimento motor com escore 10 no ID caracterizado pela restrição ao leito (acamado).

5.2.6. Força de preensão palmar

A presença de fraqueza de preensão em 56 indivíduos foi confirmada por meio da mensuração com dinamômetro hidráulico de Jamar. Quatro pacientes não conseguiram manter-se sentado e não tinham força suficiente para manter o dinamômetro na posição neutra.

O gráfico 16 ilustra a média e o erro padrão para cada faixa etária da força realizada com a mão direita e com a mão esquerda. Os resultados sugerem que não há diferença entre o lado direito e o esquerdo e mostram uma tendência de diminuição da força com a idade.

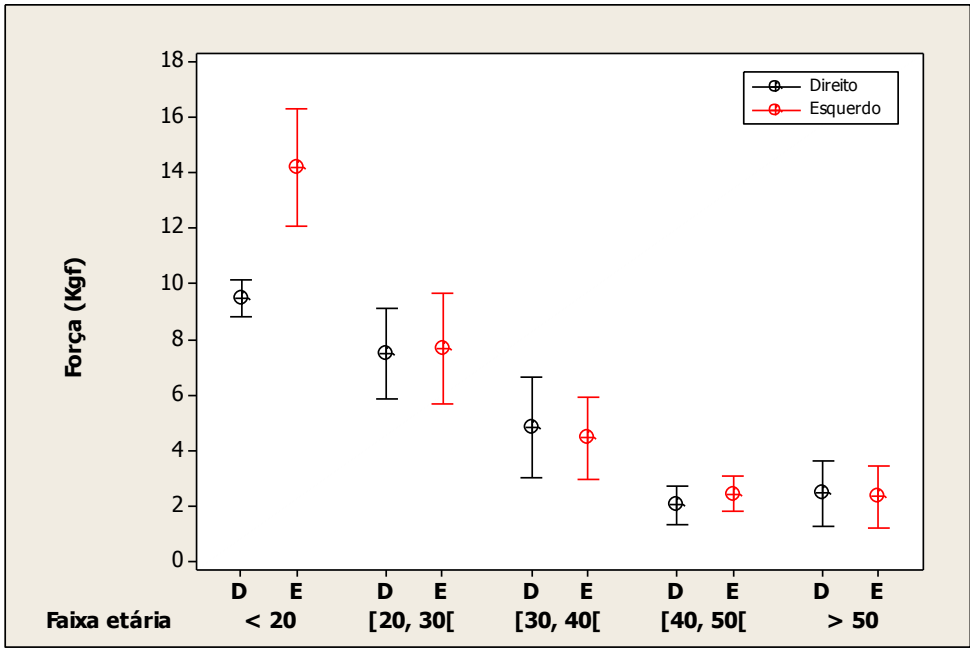


Gráfico 16 - Valores para força de preensão palmar por grupo etário.

Para verificar se havia correlação entre a força manual e a idade, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Para este coeficiente obtivemos uma correlação linear de -0.475, sendo a probabilidade desta correlação ser nula de $p<0.001$. Isso indica que existe uma correlação inversa moderada entre a idade e força manual, conforme pode ser observado no gráfico de dispersão apresentado no gráfico 17.

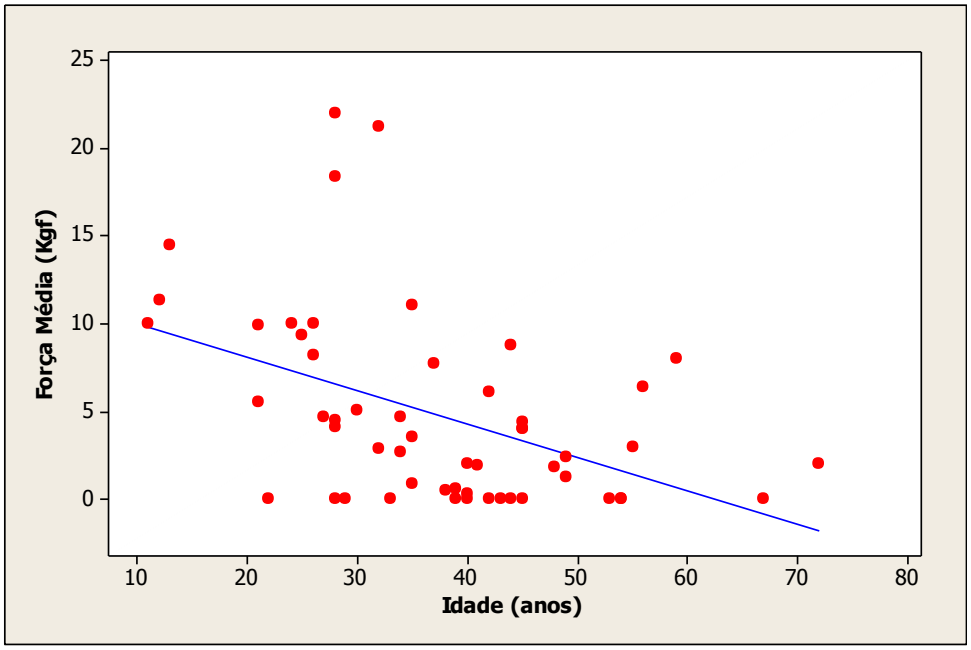


Gráfico 17: Gráfico de dispersão, mostrando a correlação inversa entre a força de preensão manual e a idade.

5.3. Sensibilidade

A perda de sensibilidade, também foi confirmada em 26 indivíduos, em todos os territórios avaliados pelos monofilamentos.

A tabela 15 apresenta a freqüência de resposta de cada monofilamento nas 7 regiões das mãos. Observa-se padrão heterogêneo de percepções. A sensibilidade esta preservada em algumas regiões, no entanto, a ausência de resposta ao de 300g é freqüente. O gráfico 18 ilustra este dado.

Tabela 15: freqüência de resposta de cada monofilamento nas 7 regiões das mãos.

Filamento	R1(%)	R2	R3	R4	R5	R6	R7
0.05 g	4	6	4	6	4	12	4
0.20 g	25	10	10	15	21	12	12
2.00 g	25	31	29	13	15	21	27
4.00 g	4	4	2	2	2	8	4
10.0 g	23	17	19	15	17	17	25
300 g	10	13	10	8	8	10	6
sem resposta	10	19	27	40	33	27	23

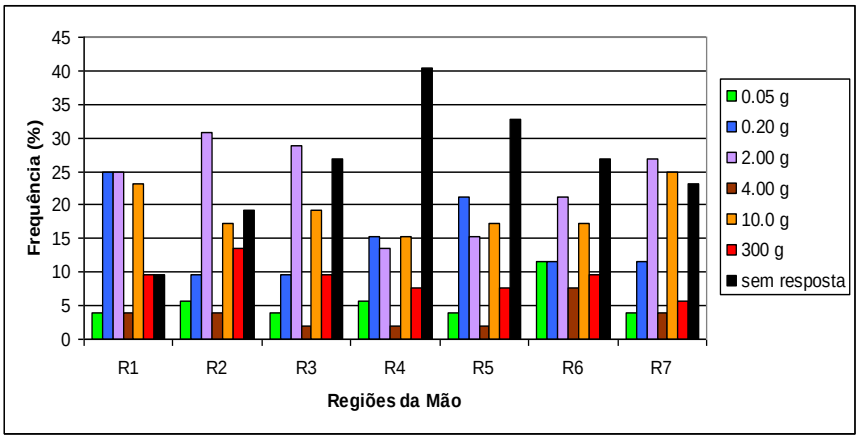


Gráfico 18: freqüência de resposta de cada monofilamento nas 7 regiões das mãos.

Os gradientes de cores apresentados demonstraram a perda de sensibilidade a pressão profunda e protetora principalmente nos onze territórios dos pés, cujo padrão é mais homogêneo e varia entre os estágios mais graves de perda de sensibilidade.Observa-se padrão homogêneo em todas as regiões e a percepção mais frequente refere-se ao filamento de 300 g que indica perda da sensibilidade a pressão profunda ainda podendo sentir dor ou não se obteve o que indica perda completa da sensibilidade.

Tabela 16 - freqüência de resposta de cada monofilamento nas 11 regiões dos pés.

Filamento	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11
0.05 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.20 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.00 g	0	0	0	2	0	0	2	0	0	10	13
4.00 g	4	2	2	0	0	0	0	0	0	13	17
10.0 g	6	8	10	6	2	0	4	4	4	23	23
300 g	38	35	35	65	73	71	81	79	71	29	27
sem resposta	52	56	54	27	25	29	13	17	25	25	19

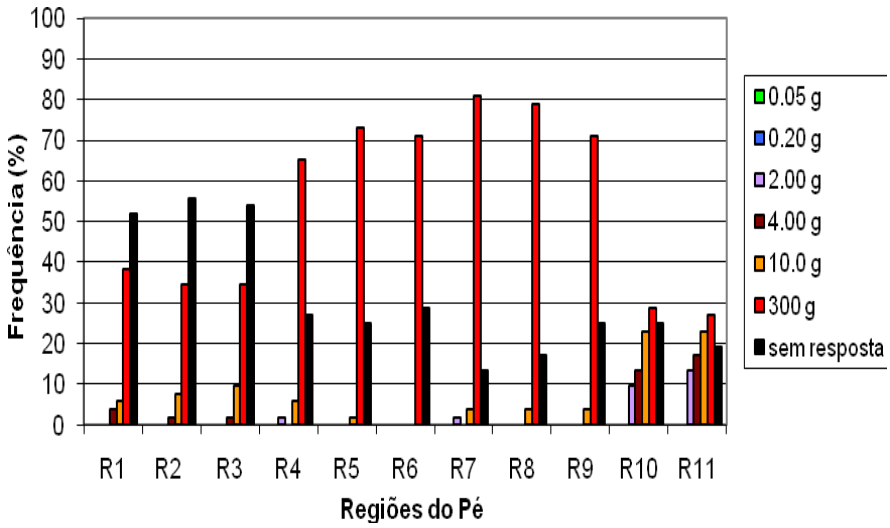


Gráfico 19: freqüência de reposta de cada monofilamento nas 11 regiões dos pés.

Para complementar este item calculou-se um escore total de sensibilidade que consiste da soma da pontuação dada por cada cor nas mãos e pés (Tabela 17). O Valor mínimo que o indivíduo poderia obter para o pé foi 22, o que indica sem alteração de sensibilidade, e o valor máximo 154, indica maior acometimento. Já para a mão o mínimo foi de 14 e o máximo 98.

Tabela 17: escore total de sensibilidade

Pontuação Total	Mínimo	Mediana	Máximo
Pé	114	133	152
Mão	20	69	92

O Gráfico 20 mostra a correlação entre a pontuação do pé e da mão para os 26 indivíduos, a linha azul mostra representa a linha de tendência linear. Calculou-se o coeficiente de correlação linear de Spearman (R) utilizado para dados não paramétricos) foi de R=0.47 com p=0.015.

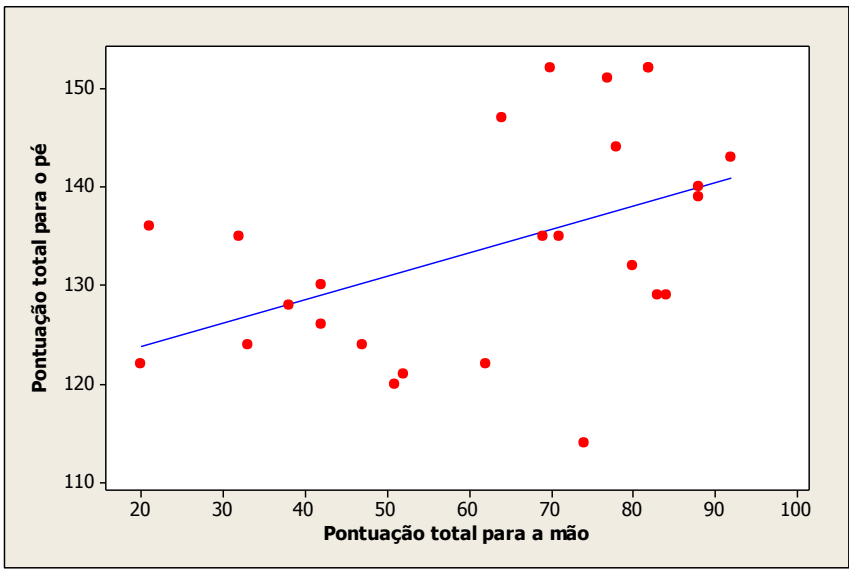


Gráfico 20: gráfico de dispersão apresentando a correlação moderada entre a pontuação dos pés e mãos.

6. DISCUSSÃO

Este estudo observacional de corte que investigou 61 pacientes com síndrome Spoan, com idades entre 5 e 72 anos, permitiu determinar que esta condição leva a uma grave incapacidade funcional e motora.

Como foram avaliados pacientes em diversas faixas etárias, esta investigação contribui para determinar a história natural da doença, com as limitações inerentes a um estudo com estas características. O IBM parece ser o melhor instrumento para esta finalidade, já que o grau de dependência mostrou aumentar com a idade. É previsto que o processo natural de envelhecimento gere prejuízos funcionais significativos, especialmente entre os idosos muito idosos. No entanto, a Organização Mundial de Saúde afirma que a idade biológica não é um indicador preciso das alterações que acompanham o envelhecimento, mas podem ser potencializadas pela suscetibilidade desta faixa etária à instalação de quadros incapacitantes mais graves.[58] No grupo investigado, a 59/61 dos pacientes tinha menos de 65 anos, e desta forma a idade parece não ter contribuído de forma significativa para a progressão da incapacidade.

O nível de dependência grave (de 25 a 50 pontos) e total (de 0 a 24 pontos) medido pelo IBM, observado em 46% dos indivíduos, é justificado pelo comprometimento dos membros superiores, que impede a realização das atividades relacionadas a higiene, vestir-se e alimentação, itens que *a priori* poderiam ser executados por indivíduos com a forma pura de PEH. Autores referem que o escore 60 corresponde ao valor de corte entre

independência e dependência; com um escore acima de 60, a maioria dos pacientes é independente para cuidados pessoais essenciais como deslocar-se sem auxílio, comer, higiene pessoal e controle de esfíncteres, e com valores igual ou superiores a 85, os indivíduos são habitualmente independentes necessitando apenas de uma assistência mínima.[34,35]

Em contrapartida, deve-se ressaltar que o escore de um indivíduo pode ser igual a de outro, mas as necessidades serem efetivamente diferentes, já que um pode apresentar menor autonomia na mobilidade, e outro mais na higiene pessoal. De fato, o conhecimento do nível de autonomia em relação a cada item específico é relevante para o planejamento terapêutico, mas pouco acrescenta na descrição clínica geral.[62]

Uma relação direta entre a gravidade e a idade, também foi verificada na escala de AM, que avalia a capacidade em permanecer sentado, e no ID, que investiga a capacidade de locomoção, com piores indicadores a partir dos 30 anos de idade. A partir desta idade, há uma relativa estabilização destes indicadores, que permanecem em grau de desempenho muito baixo.

A avaliação da espasticidade dos músculos tríceps sural, adutores do quadril e quadríceps femoral utilizando a EMA indicou uma maior freqüência dos grau 1 (mínimo) e 4 (máximo), sugerindo que uma distribuição bimodal da espasticidade, que se mantém nas diferentes faixas etárias. A idade não interferiu nesta distribuição, já que alguns pacientes mais jovens apresentaram maior espasticidade do que indivíduos com mais que 50 anos.

Este resultado final possivelmente é decorrente do antagonismo entre o comprometimento do neurônio motor central, que determinada a espasticidade, e do neurônio motor inferior, que leva a uma hipotonia. Da combinação entre estas forças é que se tem o quadro clínico final.

Verifica-se que espasticidade grave associada à ausência de força global na cintura pélvica e membros inferiores precoce geram prejuízos funcionais significativos na marcha e até mesmo na habilidade em permanecer sentado.

A utilização de escalas específicas para paraplegias espásticas (tais como a EPPE de Schule e a EFPPEH de Fink) confirmou que a síndrome Spoan é uma forma grave de PEH, já que a maioria dos indivíduos obteve pontuação elevada caracterizando grave prejuízo funcional e motor. Schule e colaboradores (2006) afirmaram que a escala ponderada de paraplegia espástica (EPPE), foi inicialmente desenvolvida para verificar tanto a gravidade quanto a progressão da doença. No entanto, do contrário do que foi observado no IBM, AM e ID, estas escalas não contribuíram para mostrar que a incapacidade se agrava com a idade, uma vez que após os 20 anos de idade o escores mostraram-se constantemente elevados. Os itens da escalas de paraplegia espástica quantificam a força, tono e função de membros inferiores, que são rapidamente comprometidas na síndrome Spoan. Por outro, lado a neuropatia periférica agrava-se de forma significativa após os 20 anos e, portanto, contribui para a deterioração do dos fatores avaliados IBM, AM e ID. Isto, também, pode ser observado com muita clareza com a investigação da força de fraqueza de preensão,

observada em todos os indivíduos que foram avaliados vai de encontro a esta afirmação.

Os dados da EFPPEH confirmam a gravidade da síndrome Spoan, já que 72,1% dos afetados apresentaram o grau cinco de disfunção independente da faixa etária demonstrando que o quadro clínico geral é incapacitante até mesmo nos estágios iniciais da doença. Estes dados complementam a descrição clínica apresentada por MACEDO-SOUZA em 2005 e contribuiu para descrição clínica posterior.[1,2]

A alteração da sensibilidade em todos os indivíduos avaliados sugere, também, que a neuropatia periférica e a fraqueza dos membros superiores são desencadeadores e justificam, também, os prejuízos funcionais e as outras complicações. Ressalta-se que os indivíduos mais independentes apresentavam sensibilidade normal em alguns territórios das mãos.

Quanto ao método utilizado para avaliação da sensibilidade, embora ainda contraditório é o único recurso de baixo custo, viável e rápido para quantificar as alterações. Estudos compararam os testes dos monofilamentos com estudos eletrofisiológicos nos membros superiores e concluíram haver eficiência semelhante na detecção e monitoração do dano neural bem como a reprodutibilidade. [53,61,55]

Em resumo, este estudo possibilitou a quantificação do desempenho motor e funcional de 61 dos 70 portadores diagnosticados com síndrome Spoan e determinou que esta forma complicada de paraplegia espástica tem progressão que se dá ao longo da vida. Após 20 anos de idade, se deve principalmente pelo agravamento da neuropatia periférica, o que faz com

que as escalas específicas de paraplegia espástica não tenham sensibilidade para detectar a progressão da doença. Por outro lado, escalas de avaliação funcional são mais sensíveis para determinar o impacto da doença ao longo dos anos. O impacto da baixa visão, presente já ao nascimento, não foi investigado neste estudo, mas ele certamente contribui para o agravamento da dependência.

7. CONCLUSÃO

Este estudo, que investigou 61 dos 71 portadores de síndrome Spoan que foram diagnosticados até o momento, concluiu que:

1. O grau de dependência segundo a escala modificada de Barthel foi grave ou total em 72% dos casos e mostrou uma correlação positiva moderada com a idade.

2. O desempenho motor mostrou-se significativamente comprometido:

- A espasticidade nos membros inferiores teve uma distribuição bimodal segundo a escala modificada de Ashworth, com freqüência maior dos graus 4 e 1.

- De acordo com a escala ponderada de paraplegia espástica de Schule, 60% dos pacientes obtiveram escore elevado, de 40/52 a 52/52 pontos.

- Segundo a escala funcional de paraplegia espástica de Fink, 72% dos pacientes foram enquadrados no nível 5 de disfunção, caracterizado por grave prejuízo funcional e da marcha, necessidade de dispositivos auxiliares e permanência por mais que 50% do tempo em cadeira de rodas;

- De acordo com a escala de avaliação motora, 54% dos pacientes sentam-se somente com apoio (grau 1).

- Segundo índice de deambulação, 50,8% dos pacientes estão restritos à cadeira de rodas, sem habilidades para transferências (grau 9), e 11,5% estão acamados (grau 10)

- Todos os 56 indivíduos que puderam utilizar o dinamômetro hidráulico de Jamar apresentaram fraqueza de preensão palmar bilateral e simétrica que tende a progredir com a idade.

3. Na avaliação da sensibilidade observou-se em 26 indivíduos avaliados, perda de sensibilidade à pressão profunda e protetora em todos os territórios dos pés e em algumas regiões das mãos.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO A: índice de Barthel modificado descrita por Shah, (1989)

CATEGORIA 1: HIGIENE PESSOAL	
A.	O paciente e incapaz de realizar higiene pessoal sendo dependente em todos os aspectos.
B.	Paciente necessita de assistência em todos os passos da higiene pessoal.
C.	Alguma assistência e necessária em um ou mais passos da higiene pessoal.
D.	Paciente e capaz de conduzir a própria higiene, mas requer mínima assistência antes e/ou depois da tarefa.
E.	Paciente pode lavar as mãos e face, limpar os dentes e barbear, pentear ou maquiar-se.
CATEGORIA 2: BANHO	
A.	Totalmente dependente para banhar-se.
B.	Requer assistência em todos os aspectos do banho.
C.	Requer assistência para transferir-se, lavar-se e/ou secar-se; incluindo a inabilidade em completar a tarefa pela condição ou doença.
D.	Requer supervisão por segurança no ajuste da temperatura da água ou na transferência.
E.	O paciente deve ser capaz de realizar todas as etapas do banho, mesmo que necessite de equipamentos, mas não necessita que alguém esteja presente.
CATEGORIA 3: ALIMENTACAO	
A.	Dependente em todos os aspectos e necessita ser alimentado.
B.	Pode manipular os utensílios para comer, usualmente a colher, porém necessita de assistência constante durante a refeição.
C.	Capaz de comer com supervisão. Requer assistência em tarefas associadas, como colocar leite e açúcar no chá, adicionar sal e pimenta, passar manteiga, virar o prato ou montar a mesa.
D.	Independência para se alimentar um prato previamente montado, sendo a assistência necessária para, por exemplo, cortar carne, abrir uma garrafa ou um frasco. Não é necessária a presença de outra pessoa.
E.	O paciente pode se alimentar de um prato ou bandeja quando alguém coloca os alimentos ao seu alcance. Mesmo tendo necessidade de algum equipamento de apoio, é capaz de cortar carne, serve-se de temperos, passar manteiga, etc.
CATEGORIA 4: TOALETE	
A.	Totalmente dependente no uso vaso sanitário.
B.	Necessita de assistência no uso do vaso sanitário
C.	Pode necessitar de assistência para se despir ou vestir, para transferir-se para o vaso sanitário ou para lavar as mãos.
D.	Por razões de segurança, pode necessitar de supervisão no uso do sanitário. Um penico pode ser usado a noite, mas será necessária assistência para seu esvaziamento ou limpeza.
E.	O paciente é capaz de se dirigir e sair do sanitário, vestir-se ou despir-se, cuida-se para não se sujar e pode utilizar papel higiênico sem necessidade de ajuda. Caso necessário, ele pode utilizar uma comadre ou penico, mas deve ser capaz de esvaziá-los e limpar;
CATEGORIA 5: SUBIR ESCADAS	
A.	O paciente é incapaz de subir escadas.
B.	Requer assistência em todos os aspectos relacionados a subir escadas, incluindo assistência com os dispositivos auxiliares.
C.	O paciente é capaz de subir e descer, porém não consegue carregar os dispositivos, necessitando de supervisão e assistência.
D.	Geralmente, não necessita de assistência. Em alguns momentos, requer supervisão por segurança.
E.	O paciente é capaz de subir e descer, com segurança, um lance de escadas sem supervisão ou assistência mesmo quando utiliza os dispositivos.
CATEGORIA 6: VESTUARIO	
A.	O paciente é dependente em todos os aspectos do vestir e incapaz de participar das atividades.
B.	O paciente é capaz de ter algum grau de participação, mas é dependente em todos os aspectos relacionados ao vestuário

C.	Necessita assistência para se vestir ou se despir.
D.	Necessita assistência mínima para abotoar, prender o soutien, fechar o zipper, amarrar sapatos, etc.
E.	O paciente é capaz de vestir-se, despir-se , amarrar os sapatos, abotoar e colocar um colete ou órtese, caso eles sejam prescritos.
CATEGORIA 7: CONTROLE ESFINCTERIANO (BEXIGA)	
A.	O paciente apresenta incontinência urinária.
B.	O paciente necessita de auxílio para assumir a posição apropriada e para fazer as manobras de esvaziamento.
C.	O paciente pode assumir a posição apropriada, mas não consegue realizar as manobras de esvaziamento ou limpar-se sem assistência e tem freqüentes acidentes. Requer assistência com as fraldas e outros cuidados.
D.	O paciente pode necessitar de supervisão com o uso do supositório e tem acidentes ocasionais.
E.	O paciente tem controle urinário, sem acidentes. Pode usar supositório quando necessário.
CATEGORIA 8: CONTROLE ESFINCTERIANO (INTESTINO)	
A.	O paciente não tem controle de esfíncteres ou utiliza o cateterismo.
B.	O paciente tem incontinência, mas é capaz de assistir na aplicação de auxílios externos ou internos.
C.	O paciente fica geralmente seco ao dia, porém não à noite e necessita dos equipamentos para o esvaziamento.
D.	O paciente geralmente fica seco durante o dia e a noite, porém tem acidentes ocasionais ou necessita de assistência com os equipamentos de esvaziamento.
E.	O paciente tem controle de esfíncteres durante o dia e a noite e/ou é independente para realizar o esvaziamento.
CATEGORIA 9: DEAMBULACAO Não pontue esta categoria caso o paciente utilize cadeira de rodas	
A.	Totalmente dependente para deambular.
B.	Necessita da presença constante de uma ou mais pessoas durante a deambulação.
C.	Requer assistência de uma pessoa para alcançar ou manipular os dispositivos auxiliares.
D.	O paciente é independente para deambular, porém necessita de auxilio para andar 50 metros ou supervisão em situações perigosas.
E.	O paciente é capaz de colocar os braces, assumir a posição ortostática, sentar e colocar os equipamentos na posição para o uso. O paciente pode ser capaz de usar todos os tipos de dispositivos e andar 50 metros sem auxilio ou supervisão.
CATEGORIA 9: CADEIRA DE RODAS * Não se aplica aos pacientes que deambulam.	
A.	Dependente para conduzir a cadeira de rodas.
B.	O paciente consegue conduzi-la em pequenas distâncias ou em superfícies lisas, porém necessita de auxílio em todos os aspectos.
C.	Necessita da presença constante de uma pessoa e requer assistência para manipular a cadeira e transferir-se.
D.	O paciente consegue conduzir a cadeira por um tempo razoável e em solos regulares. Requer mínima assistência em espaços apertados.
E.	Paciente é independente em todas as etapas relacionadas a cadeira de rodas (manipulação de equipamentos, condução por longos percursos e transferências).
CATEGORIA 10: TRANSFERENCIAS CADEIRA/CAMA	
A.	Incapaz de participar da transferência. São necessárias duas pessoas para transferir o paciente com ou sem auxílio mecânico.
B.	Capaz de participar, porém necessita de máxima assistência de outra pessoa em todos os aspectos da transferência.
C.	Requer assistência de oura pessoa para transferir-se.
D.	Requer a presença de outra pessoa, supervisionando, como medida de segurança.
E.	O paciente pode, com segurança, aproximar-se da cama com a cadeira de rodas, freiar, retirar o apoio dos pés, mover-se para a cama, deitar, sentar ao lado da cama, mudar a cadeira de rodas de posição, e voltar novamente para cadeia com segurança. O paciente deve ser independente em todas as fases da transferência.

Item	Incapaz de realizar a tarefa A	Requer ajuda substancial B	Requer moderada ajuda C	Requer mínima ajuda D	Totalmente independente E
Higiene Pessoal	0	1	3	4	5
Banho	0	1	3	4	5
Alimentação	0	2	5	8	10
Toalete	0	2	5	8	10
Subir escadas	0	2	5	8	10
Vestuário	0	2	5	8	10
Controle de Bexiga	0	2	5	8	10
Controle intestino	0	2	5	8	10
Deambulação	0	3	8	12	15
Ou cadeira de rodas*	0	1	3	4	5
Transferência cadeira/cama	0	3	8	12	15
TOTAL					/100

8.2. ANEXO B: Escala ponderada de paraplegia espástica (EPPE) descrita por Schule (2006) – versão em português

(1) Andar a uma distância sem pausa
Devido à história, dispositivos auxiliares ou ajuda são permitidos
0: Normal, ilimitada.
1: Exaustão anormal devido a espasticidade após 500m.
2: Anda a uma distância inferior a 500m.
3: Anda a uma distância superior a 10 m.
4: Incapaz de andar.

(2) Qualidade da marcha
Pede-se ao paciente andar o mais rápido possível numa distância de 10 metros, incluindo uma volta.
0: Normal
1: Leve rigidez, correr ainda possível.
2: Marcha claramente espástica, interferindo no correr.
3: Marcha espástica que requer o uso de dispositivos auxiliares.
4: Incapaz de andar a uma distância de 10 metros mesmo com máximo apoio.

(3) Velocidade máxima da marcha
Tempo para uma distância de 10 metros incluindo uma volta, utilizar cronômetro.
0: Normal
1: Ligeiramente reduzida (10m: ≥ 5s)
2: Moderadamente reduzida (10m: ≥ 10s)
3: Gravemente reduzida (10m: ≥ 20s)
4: Incapaz de andar a uma distância de 10 metros ou realiza 10 metros em ≥ 40s.

(4) Subir escadas
5 lances para cima - volta - 5 lances para baixo.
0: Normal: não necessita apoiar-se no corrimão.
1: Leve prejuízo: necessita de apoio intermitente do corrimão.
2: Moderado prejuízo: necessita de apoio constante do corrimão.
3: Grave prejuízo: necessita do apoio de outra pessoa ou de dispositivo para executar a tarefa
4: Incapaz de subir escadas

(5) Velocidade de subir escadas
Tempo necessário para 5 lances para cima - volta - 5 lances para baixo, utilizar cronômetro.
0: Normal
1: Ligeiramente reduzida (≥ 5s para executar a tarefa)
2: Moderadamente reduzida (≥ 10s para executar a tarefa)
3: Gravemente reduzida (≥ 20s para executar a tarefa)
4: Incapaz de subir escadas

(6) Levantar-se da cadeira
O paciente deve levantar-se de uma cadeira de metal ou madeira com braços fletidos na altura do tórax.
0: Normal
1: Lento, ou pode necessitar mais de uma tentativa.
2: Levanta-se apoiando os braços.
3: Tende a cair para trás, pode ser necessário mais do que uma tentativa, no entanto levanta-se sem auxílio
4: Incapaz de levantar-se sem ajuda.

(7) Espasticidade – adutores do quadril (escala modificada de Ashworth)
Marcar o lado mais gravemente afetado

0: Nenhum aumento do tônus muscular.
1: Ligeiro aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão inicial e liberação.
2: Aumento marcante do tônus muscular durante a maior parte da amplitude do movimento.
3: Aumento considerável do tônus muscular - o movimento passivo é difícil.
4: Membro fixo em adução.

(8) Espasticidade – flexores dos joelhos (escala modificada de Ashworth)
Marcar o lado mais gravemente afetado
0: Sem aumento do tônus muscular.
1: Ligeiro Aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão inicial e liberação.
2: Aumento marcante do tônus muscular durante a maior parte da amplitude do movimento.
3: Aumento considerável do tônus muscular - o movimento passivo é difícil.
4: Membro fixo em flexão ou na extensão.

(9) Fraqueza – abdução do quadril (conselho de pesquisa médica 1976)
0: Sem fraqueza
1: Fraqueza leve (4/5)
2: Fraqueza moderada (3/5)
3: Fraqueza grave (1-2/5)
4: Plegia (0/5)

(10) Fraqueza – dorsiflexão do tornozelo (conselho de pesquisa médica 1976)
0: Sem fraqueza
1: Fraqueza leve (4/5)
2: Fraqueza moderada (3/5)
3: Fraqueza grave (1-2/5)
4: Plegia (0/5)

(11) Contraturas dos membros inferiores
Pontuação na posição supina
- *Extensão do quadril: a coluna lombar e as nadegas tocam o chão. Abdução do quadril: abdução num ângulo maior 60º.*
- *Extensão do joelho: panturrilha e nadegas tocam o chão.*
- *Dorsiflexão do tornozelo: > 10° possível. Pronação do tornozelo: > 10° possível*

0: Sem contraturas
1: Posição anormal discreta, sem fixação de uma articulação (unilateral ou bilateral)
2: Contratura fixa de uma articulação (unilateral ou bilateral)
3: Contratura fixa de duas articulações (unilateral ou bilateral)
4: Contratura fixa de mais de duas articulações (unilateral ou bilateral)

(12) Dor devido aos sintomas relacionados a paraplegia espástica
0: Nenhum
1: ≤ 50% presente ao longo do dia E da intensidade 0 - 3 na escala análoga visual
2: ≤ 50% presente ao longo do dia E da intensidade 4 - 10 na escala análoga visual
3: > 50% presente ao longo do dia E a intensidade 0 - 3 na escala análoga visual
4: > 50% presente ao longo do dia E da intensidade 4 - 10 na escala análoga visual

(13) Função da bexiga e do intestino
0: Função normal da bexiga e do intestino
1: Urgência urinária ou fecal (dificuldade para chegar a tempo ao toalete)
2: Rara e leve incontinência (não necessita de fraldas)
3: Moderada Incontinência (necessita de fraldas ou o cateter quando fora da casa)
4: Cateterismo ou usos de fraldas permanentes

8.3. ANEXO C: escala funcional ponderada de paraplegia espástica hereditária descrita por Fink (2003)

Nível de Dis-função	Prejuízo na Marcha	Prejuízo fun-cional	Utiliza dispositivos auxiliares	Porcentagem do tempo que utiliza a cadeira de rodas
0	não	não	não	0
1	Leve	não	não	0
2	Leve - moderado	Leve	não	0
3	Moderado	Moderado	Sim	<10%
4	Grave	Grave	Sim	10-50%
5	Grave	Grave	Sim	>50%

8.4. ANEXO D: escala modificada de Ashworth descrita por Bohannon (1987)

Grau	Resistência ao movimento passivo.
0	**Nenhum aumento no tônus muscular**
1	**Leve aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão momentânea ou por resistência mínima, no final da amplitude de movimento articular (ADM), quando a região e movida em flexão ou extensão.**
1+	**Leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da ADM restante.**
2	**Aumento mais marcante do tônus muscular, durante a maior parte a ADM, mas a região e movida facilmente.**
3	**Considerável aumento do tônus muscular, o movimento passivo e difícil.**
4	**Parte afetada rígida em flexão ou extensão**

8.5. ANEXO E: escala de determinação motora descrita por Carr (1985) e revisada por Smith (2002)

1	Senta somente com apoio (terapeuta pode auxiliar)
2	Senta sem apoio por 10 segundos (sem apoiar nos joelhos e com os pés unidos e apoiados no solo)
3	Senta sem apoio com descarga de peso anterior e simétrica. (O peso pode estar sobre os joelhos, cabeça e tronco em extensão)
4	Senta sem apoio, consegue virar a cabeça e o tronco ao redor. (Pés unidos e apoiados no solo) Não permitir a abdução do quadril ou o movimento dos pés, sendo que as mãos devem ficar apoiadas nas coxas.
5	Senta sem apoio, consegue inclinar o tronco à frente e apoiar as mãos no solo, 10 cm à frente dos pés e retornar para a posição inicial (Pés apoiados no solo). Não permitir que o paciente se apóie ou movimente os quadris e pés. Se necessário, permitir o apoio do braço comprometido.
6	Senta sem apoio, consegue rodar o tronco e tocar o solo lateralmente retornando para a posição inicial com os pés apoiados. Não permitir os movimentos dos quadris e pés, podendo utilizar os braços quando necessário.

8.6. ANEXO F: índice de deambulação descrita por Hauser (1983) e revisada por CHIARAVALLOTI e DELUCA (2003)

0	Assintomático – atividade total.
1	Anda normalmente, mas relata fadiga que interfere nas atividades.
2	Marcha anormal ou episódios de desequilíbrio. A alteração da marcha é notada por familiares e amigos. Capaz de andar 7,5m em 10 segundos ou menos.
3	Marcha independente. Capaz de andar 7,5m entre 11 e 20 segundos ou menos.
4	Necessita de apoio unilateral para andar. Anda 7,5m em 20 segundos ou menos.
5	Necessita de suporte unilateral, mas anda 7,5m em mais de 20 segundos ou necessita de suporte bilateral para andar em 20 segundos ou menos.
6	Necessita de suporte bilateral e anda 7,5 m em mais de 20 segundos (Pode utilizar cadeira de rodas ocasionalmente).
7	Marcha limitada em diversas etapas com suporte bilateral; incapaz de andar 7,5m.
8	Restrito a cadeira de rodas; capaz de se transferir.
9	Restrito a cadeira de rodas; incapaz de se transferir.
10	Acamado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Amorim SC, Starling A, Nishimura A, Lezirovitz K, Lino AMM, Zatz M. Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy is linked to chromosome 11q13. *Annals of Neurology.* 2005; 57:730-737.
2. Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Licino L, Lezirovitz K, Cavaçana N, Bueno C, Amorim SC, Pessoa A, Graciani Z, Ferreira A, Prazeres A, De Melo AN, Otto PA, Zatz M. Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy: new observations, locus refinement, and exclusion of candidate genes. *Ann of Hum Genet.* 2009. 73:382-387.
3. Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. *Gene Reviews*, NCBI Bookshelf. Seattle: University of Washington. [atualizada em 2009, february 21, acesso, may 09] Disponível em: www.genetest.org.
4. Stevanin G, Ruberg M, Brice A. Recent advances in the genetics of spastic paraplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008 May;8(3):198-210.
5. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegia: analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol*. 1999; 56:943-949.
6. McMonagle P, Webb S, Hutchinson M. The prevalence of “pure” autossomal dominat hereditary spastic paraparesis in the island of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 72:43-46.
7. Filla A, De Michele MG, Marconi R, et al. Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegia in Molise, a region of Italy. *J Neurol*. 1992; 239:351-53.
8. Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciani J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain*. 1991; 144:855-866.
9. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CME. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain*. 2009; 1-12.

10. Harding AE. Hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol*. 1993; 13:333-6.
11. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983; 1:1151-5.
12. Vazza G, Zortea M, Boaretto F, Micaglio GF, Sartori V, Mostacciuolo ML. A New Locus for Autosomal Recessive Spastic Paraplegia Associated with Mental Retardation and Distal Motor Neuropathy, SPG14, Maps to Chromosome 3q27 – q28. *Am J Hum Genet*. 2000; 67:504-09.
13. Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia: The Pace Quickens. *Ann Neurol*. 2002;51(6):669-72.
14. Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol.* 2003;184:106-10.
15. Klebe S, Stolze H. Gait analysis of sporadic and hereditary spastic paraplegia. *J. Neurol*. 2004;251:571-78.
16. Meijer IA, Cossette P, Roussel J, Bernard M, Touin S, Rouleau. A Novel Locus for Pure Recessive Hereditary Spastic Paraplegia Maps to 10q22.1 – 10q24.1. *Ann Neurol.* 2004;56:579-82.
17. Bouslan N, Benoma A. Mapping of a New Form of Pure Autosomal Recessive Spastic Paraplegia (SPG28). *Ann Neurol*. 2005; 57:567-71.
18. Hodgkinson CA, Bohlega S, Abu–Amero AN, Cupler E, Kambouris M, Meyer BF, Bharucha VA**.** A novel form of autosomal recessive pure hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 13q14. *Neurology***.** 2002;59:1905-09.
19. Fink JK. The Hereditary Spastic Paraplegias*:* Nine Genes and Counting. *Arch Neurol*. 2003;60:1045-49.
20. Fink JK. Hereditary Spatic Paraplegia: Spastin phenotype and function. *Arch Neurol.* 2004; 61:830-83.
21. Hughes CA, Byrne PC. SPG15*,* A new locus for autosomal recessive complicated HSP on chromosome 14*q*. *Neurology*. 2001;56:1230-33.
22. Lesca G, Eymard E. Infantile ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP):Clinical features in 11 families. *Neurology*. 2003; 60:674-82.

23. Hanein S, Durr A, Ribai , Forlani S, Leutenegger AL, Nelson I, Babron, MC, Elleuch N, Depprenne C, Charon C, Brice A, Stevanin G. A novel locus for autosomal dominat “uncomplicated” hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 8p21.1-q13.3. *Hum Gent*. 2007; 122:261-273.
24. Orlacchio A, Patrono C, Gaudiello F, Rocchi C, Moschella V, Floris R Bernardi G, Kawarai T**.** Silver syndrome variant of hereditary spastic paraplegia: A locus to 4p and allelism with *SPG4*. *Neurology*, 2008;70:1959-1966.
25. Stevanin G, Paternotte C, Coutinho P, Klebe S, Elleuch N, Loureiro JL, Denis E, Cruz VT, Dürr A, Prud’homme JF, Weissenbach J., Brice A, Hazan J. A new locus for autosomal recessive spastic paraplegia (SPG32) on chromosome 14q12-q21. *Neurology.* 2007; 68:1837-1840.
26. Dick KJ, Al-Mjeni R, Baskir W, Koul R, Simpson MA, Patton MA, Raeburn S, Crosby AH. A novel locus for an autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG35) maps to 16q21-q23. *Neurology.* 2008; 71:248-252.
27. Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Licino L, Lezirovitz K, Nascimento R MP, Bueno C, Martyn M, Leão EKEE, Zatz M. Reevaluation of a large family defines a new locus for X-linked recessive pure spastic paraplegia (SPG34) on chromosome Xq25. *Neurogenetics*. 2008; 9:225-226.
28. Dillmann U, Heide G, Dietz B, Teshmar E, Schimrigk K. Hereditary motor and sensory neuropathy with spastic paraplegia and optic atrophy: report on a family. *J Neurol*.1997; 244:562-5.
29. McDermott CJ, Grierson AJ. Hereditary Spastic Paraparesis: Disrupted Intracellular Transport Associated with Spastin Mutation. *Ann Neurol.* 2003;54:748-59.
30. Herndon RB. *Handbook of Neurologic Rating Scales*. New York: Demos Medical Publishing. 2006; 441p.
31. Stokes M. *Neurologia para fisioterapeutas*. São Paulo: Premier, 2000.

32. Schule R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, Otto S, Winner B, Schols L. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity**.** *Neurology.* 2006;67:430-4.
33. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin. Epidemiol*., 1989.42:703-9.
34. Stineman M, Shea JA, Jette A, Tassoni CJ, Ottenbacher J, Fielder R, Granger CV. The functional independence measure: tests of scaling assumptions, structure, and reliability across 20 diverse impairment categories. *Arch Phys Med and Rehab*. 1996; 77:1101-1108.
35. Hsueh I-P, Lin J-H, Jeng J-S, Hsieh C-L. Comparison of the psychometric characteristics of the functional independence measure, 5 item Barthel index, and 10 item Barthel index in patients with stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002;73:188-190.
36. Mahoney FI, Barthel D. “Functional evaluation: The Barthel Index.” *Maryland State Medical Journal*. 1965; 14:56-61.
37. Smith AW, Jamshidi M, Lo SK. Clinical Measurement of Muscle Tone Using a Velocity-Corrected Modified Ashworth Scale. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2002; 81(3):202-206.
38. Platz T, Eickof C, Nyens G, Vuandes P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disability & Rehabilitation*. 2005; 27 (1): 7 – 18.
39. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys. Ther*. 1987; 67:206-207.
40. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, Marsden J, Stevenson VL. Clinical management of spasticity. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2005; 76:459-463.
41. Gregson JM, Leathley M, Moore AP, Sharma AK, Smith TL, Watkins CL. Reliability of the Tone Assessment Scale and the modified Ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch. Phys. Med Rehabil.* 1999; 80:1013-6.

42. Carr JH, Shepherd RB, Nordhonlm L, Lynne D. Investigation of a new motor assessment scale for stroke patients. *Phys Ther*. 1985; 65:175-80.
43. Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized,three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH.N Engl J Med. 1983; 27:173-80.
44. Chiaravallotti N, Deluca J. Assessing the Behavioral Consequences of Multiple Sclerosis: An Application of the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe). *Cognitive & Behavioral Neurology*. 2003; 16:54-67.
45. Hedera P, DiMauro S, Bonilla E, Wald J, Eldevik OP, Fink, J K. Phenotypic analysis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia linked to chromosome 8q. *Neurology.* 1999;53:44
46. Jamar. Hydraulic hand dynamometer ownner's manual. Canadá: *Sammons Preston*, 2000.
47. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength:normative data for adults. *Arch Phys Med Rehab*. 1985; 66:69-72.
48. Caporrino FA, Faloppa F, Santos JBG, Réssio FHC, Nakachima LR, Segre NG. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro de Jamar. *Rev.Bras.Ortop***.** 1998; 33:150-154.
49. Schlüssel MM, Anjos LA, Vasconcelos MTL., Kac G. Referente values of handgrip dynamometry of health adults: A population-based study. *Clin Nutr*. 2008; doi: 10.1016/j.clin.2008.04.004.
50. Bohannon RW. Hand-grip dynamometry provides a valid indication of upper extremity strength impairment in home care patients. *Journal of Hand Therapy*. 1998, 11(4), 258-260.
51. Burns SP, Breuninger A, Kaplan C, Marin H. Hand-Held Dynamometry in Persons with Tetraplegia: Comparison of Make- Versus Break-Testing Techniques. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*: 2005; 84 (1):22-29.

52. Hanten WP, Chen WY, Austin AA, Brooks RE, Carter HC, Law CA, Morgan MK, Sanders DJ, Swan CA, Vanderslice AL. Maximum grip strength in normal subjects from 20 to 60 years of age. *Journal of Hand Therapy*. 1999; 12:193-200.
53. Bell-Krotoski J.A. Pocket filaments and specifications for the Semmes-Weinstein monofilaments. *J.Hand* Thar. 1990. 26-31.
54. Bell-Krotoski J.A. Peripheral neuropathy and examination of the hands. *The Star* 1991; 5:1-5.
55. Lehman LF, Orsini MBP, Nicholl ARJ. The Development and Adaptation of the Semmes-Weinstein Monofilaments in Brazil**.** *J Hand Ther.*1993;6:290-297.
56. Ministério da Saúde. Manual de prevenção de incapacidades.Brasilia: *Fundação Nacional de Saúde*, 1997. 125 p.
57. Souza A, Nery CAS, Marciano LHS, Garbino JA. Avaliação da neuropatia periférica: correlação entre a sensibilidade cutânea dos pés, achados clínicos e eletromiográficos. *Acta Fisiatr*. 2005; 12:87-93.
58. WHO —Noncommunicable Disease Prevention and Health Promotion Department Ageing and Life Course — *Active ageing : a policy framework.* Geneva: World Health Organization, 2002.
59. Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. The Stroke Rehabilitation Outcome Study: part II. Relative merits of the total Barthel Index score and a form-item subscore in predicting patients outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70: 100-103.
60. Uyttenboogaart M., Stewart RE, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Optimizing cutoff scores for the Barthel index and the modified Rankin scale for defining outcome in acute stroke trials. *Stroke,* 36: 1984-1987, 2005.
61. Marciano LHSC, Garbino, JA. Comparação de técnicas de monitoração daneuropatia hanseniana: teste de sensibilidade e estudo de condução nervosa. *Hansen. Int., 1994:*19: 5-10.
62. Cohen ME, Marino RJ. The tools of disability outcomes research functional status measures. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81:S21-9.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Relatório de aprovação da pesquisa pelo Comitê de ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 30.05.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa **nº 1252/06**, intitulado: **CARACTERIZAÇÃO DO DESEMPENHO MOTOR E DAS HABILIDADES FUNCIONAIS DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME SPOAN: PARAPLEGIA ESPÁTICA, ATROFIA ÓPTICA E NEUROPATIA PERIFÉRICA**, apresentado pelo **Departamento de Neurologia,** inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. Fernando Kok**
Pesquisador Executante: **Zodja Graciani**

CAPPesq, 30 de maio de 2007

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos. 225, 5º andar - CEP 05403 010 – São Paulo – SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 – e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
sol

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.:..... .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : .....SEXO : M F
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:.....CIDADE: .....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**: Caracterização do desempenho motor e visual e das habilidades funcionais de indivíduos com a Síndrome SPOAN**
PESQUISADOR: **Zodja Graciani.**

CARGO/FUNÇÃO: **Fisioterapeuta** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL **(Crefito- 37587-F)**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Neurologia**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO **X** RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : **02 ANOS**

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa a respeito da Síndrome SPOAN, condição recentemente descrita e que causa dificuldades motoras e visuais. Esse estudo vai procurar avaliar e quantificar a força muscular, o equilíbrio e a postura em portadores dessa doença. Esse projeto contou com a aprovação de ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e outros esclarecimentos estão descritos no texto abaixo.

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa.

Este trabalho irá apresentar as características motoras e as habilidades funcionais do indivíduo com a Síndrome SPOAN, o que pode facilitar o diagnóstico e auxiliar os programas de reabilitação.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Para o desenvolvimento desta pesquisa serão feitas algumas perguntas a respeito das atividades quotidianas e será realizada uma avaliação da força muscular, do equilíbrio e da postura, com o intuito de determinar o grau de limitação que está presente. Será feita ainda uma avaliação simples da visão, por meio da identificação de simbolos em um painel.

3. Desconfortos e riscos esperados

Não existe desconforto ou risco, são avaliações simples da força, equilíbrio, e da postura.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Com a ajuda das pessoas que irão participar deste trabalho poderemos responder várias perguntas sobre o que o indivíduo com a síndrome SPOAN consegue ou não fazer. Estes dados irão ajudar vários familiares e profissionais a entender melhor a evolução da Síndrome SPOAN. Além disso, contribuirá para o estabelecimento de um programa de reabilitação para portadores da doença.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Não há, a não ser o conhecimento que essas avaliações oferecem sobre o futuro do individuo com síndrome SPOAN. As informações provenientes desta pesquisa ajudarão a definir melhor o impacto da síndrome SPOAN, quantificar as dificuldades motoras e visuais e contribuir para o estabelecimento de um programa de reabilitação da doença.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Se a pessoa ou responsável quiser saber mais sobre este trabalho ou tiver alguma dúvida do que estamos fazendo com as respostas, estamos a disposição para ajudar e se necessário podemos mostrar o trabalho com mais detalhes. É garantido o acesso, a qualquer momento, às informações sobre procedimento, risco e benefícios relacionados à pesquisa.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

As informações deste estudo permanecerão confidenciais e a participação é inteiramente voluntária, e poderá ser interrompida a qualquer momento. Essa avaliação será realizada sem qualquer ônus financeiro e a sua não aceitação não trará qualquer limitação do atendimento a sua saúde. Caso não queiram mais participar do trabalho, tem toda a liberdade de retirar seu consentimento e não será prejudicado ou cobrado nada. Sendo garantido a continuidade dos atendimentos médicos.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

É importante dizer que os nomes das pessoas que irão participar deste estudo são confidenciais e não serão expostos em momento algum.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Apesar da pesquisa não ter risco, a Fisioterapeuta Zodja Graciani e o Dr Fernando Kok estão disponíveis para esclarecer qualquer dúvida sobre o trabalho.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Esta pesquisa não traz riscos aos indivíduos participantes

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Fernando Kok
Clínica Neurológica do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
CEP 05403-900 - São Paulo, SP
Fone: 5014-7636 e 9444-2858

Zodja Graciani

End. Rua Gabriel Antunes, 193 Jardim Londrina São Paulo

Tel: 3742-5309

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, 22 de março de 2006.

_____ _____

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

APÊNDICE C – Artigo publicado no Annals of Human Genetics com resultados parciais deste estudo.

Annals of human genetics

Short Communication

doi: 10.1111/j.1469-1809.2009.00507.x

Spastic Paraplegia, Optic Atrophy, and Neuropathy: New Observations, Locus Refinement, and Exclusion of Candidate Genes

Lúcia Inês Macedo-Souza[1*], Fernando Kok[1,2†], Silvana Santos[1*], Luciana Licinio[1], Karina Lezirovitz[1], Natale Cavaçana[1], Clarissa Bueno[2], Simone Amorim[2], André Pessoa[2], Zodja Graciani[2], Áurea Ferreira[2], Abdísio Prazeres[3], Áurea Nogueira de Melo[4], Paulo Alberto Otto[1] and Mayana Zatz[1]

[1]*Human Genome Research Center, Institute of Biosciences, University of São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[2]*Department of Neurology, USP School of Medicine, São Paulo, SP, Brazil*
[3]*Ophthalmology Department, USP School of Medicine, São Paulo, SP, Brazil*
[4]*Department of Pediatrics, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brazil*

Summary

SPOAN is an autosomal recessive neurodegenerative disorder which was recently characterized by our group in a large inbred Brazilian family with 25 affected individuals. This condition is clinically defined by: 1. congenital optic atrophy; 2. progressive spastic paraplegia with onset in infancy; and 3. progressive motor and sensory axonal neuropathy. Overall, we are now aware of 68 SPOAN patients (45 females and 23 males, with age ranging from 5 to 72 years), 44 of which are presented here for the first time. They were all born in the same geographic micro region. Those 68 patients belong to 43 sibships, 40 of which exhibit parental consanguinity. Sixty-one patients were fully clinically evaluated and 64 were included in the genetic investigation. All molecularly studied patients are homozygotes for D11S1889 at 11q13. This enabled us to reduce the critical region for the SPOAN gene from 4.8 to 2.3 Mb, with a maximum two point *lod* score of 33.2 (with marker D11S987) and of 27.0 (with marker D11S1889). Three genes located in this newly defined critical region were sequenced, but no pathogenic mutation was detected. The gene responsible for SPOAN remains elusive.

Keywords: Spastic paraplegia, optic atrophy, neuropathy, SPOAN, linkage.

Introduction

Hereditary spastic paraplegias (HSP) are a heterogeneous group of genetic disorders clinically characterized by progressive spasticity and pyramidal weakness, predominantly in lower limbs. They can be inherited either as an X-linked or as an autosomal dominant or recessive trait. Two distinct phenotypes for HSP can be recognized: *pure*, with isolated spastic paraplegia of lower limbs, and *complicated*, associated with other neurological and extraneurological signs or symptoms such as skin abnormalities, dementia, optic atrophy, ataxia, epilepsy, neuropathy, retinopathy, and mental retardation (McDermott et al., 2000; Fink, 2008; Stevanin et al., 2008). In 2005, our group (Macedo-Souza et al., 2005) reported an autosomal recessive complicated form of spastic paraplegia with a previously undescribed phenotype characterized by: 1. non-progressive congenital optic atrophy; 2. spastic paraplegia with onset in infancy; and 3. juvenile progressive motor and sensory axonal neuropathy. Additional common findings were dysarthria, spine deformity, and joint retractions, as well as startle response following unexpected noises. This condition was named SPOAN (an acronym for spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy). Linkage studies performed with 25 affected individuals resulted in a two point *lod* score of +14.43 at D11S1883.

Herein, we expanded the clinical and genetic investigation of SPOAN, including the additional study of 44 patients.

Methods

Clinical Study and Diagnostic Tests

Individuals in which the diagnosis of SPOAN was suspected were initially evaluated by a medical geneticist, who was able to

*These authors contributed equally to this study.
†Corresponding author: Fernando Kok, M.D., Ph.D., Child Neurology Service, Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – S 5011 CEP 05403-000 São Paulo, SP, Brazil. Tel: 55-11-3069-7877; Fax: 55-11-3069-7878. E-mail: fernando.kok@fleury.com.br

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd/University College London

confirm the diagnosis in 68 individuals and collect complete family histories. Complete neurological and ophthalmological examinations were performed in 61 patients. For rating disease severity, we used the Spastic Paraplegia Rating Scale, SPRS (Schüle et al., 2006), which has a maximum score of 52. In a small number of individuals, brain magnetic resonance image (MRI), nerve conduction velocity, electroretinogram, nerve biopsy, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, and urine organic acid determination were also performed. This study was approved by Institutional Ethics Committee and patients or their caretakers consented to participate in this research.

Mapping and Linkage Refining

Genomic DNA from 64 patients was obtained following standard techniques. A search was performed using six informative microsatellites (D11S4191, D11S4076, D11S1883, D11S1889, D11S987, and D11S1314), located at 11q12–13, inside and flanking the 4.8 Mb critical region for SPOAN. These markers were amplified by polymerase chain reaction (PCR) using standard protocols. The PCR products were subjected to electrophoresis in the MegaBace 1000 DNA Sequencer (Amersham Biosciences, Little Chalfont, UK) and subsequently analyzed with Genetic Profiler software (Amersham Biosciences, Little Chalfont, UK). Fifty single nucleotide polymorphisms (SNPs), located in the critical region, some of them in candidate genes, were also investigated (list available on request).

Parametric two-point linkage analysis for each marker was performed using the MLINK software from the FASTLINK (version 5.1) software package (Cottingham et al., 1993). The disease was analyzed as an autosomal recessive trait with a disease allele frequency of 0.0001. Marker allele frequencies were assumed to be 1/N, N being the number of different alleles observed on the pedigree. Although assuming allele frequencies equal to 1/N could lead to an overestimation of the lod score values, we believed it was the best approach since there were not enough genotypic data from founder individuals or individuals from unaffected branches of the inbred SPOAN family.

Mutational Analysis

We sequenced exonic regions of three genes which are expressed in the brain in the newly defined candidate region for SPOAN: *LRFN4* [leucine-rich repeat and fibronectin type III domain-containing 4 (Morimura et al., 2006)], which is a membrane spanning glycoprotein which plays a role in the development of the central nervous system; *KLC2* [kinesin light chain 2 (Rahman et al., 1998)], which is an ATP-dependent molecular motor involved in vesicle and organelle traffic along microtubules; and *CCS* [copper chaperone for SOD1 (Culotta et al., 1997)], whose product is responsible for intracellular copper loading of superoxide dismutase 1 (SOD1).

Results

Clinical Study and Diagnostic Tests

Clinical information regarding 22 patients have been already published (Macedo-Souza et al., 2005), but one of them, a 63-year-old woman assigned previously as affected, was reevaluated and excluded because she had no optic atrophy or neurophysiologic evidence of peripheral neuropathy. Clinical data regarding 21 previously reported SPOAN patients and 40 new observations are summarized in Table 1. Severity of spastic paraplegia, as measured by SPRS is presented in Figure 1. Complete family pedigree, with 12 different family branches, is depicted in Supplementary Figures S1 to S7. The number of evaluated affected individuals in each family varied from 1 (26 families) to 4 (1 family). No significant intrafamilial clinical variability was detected in all adult patients, and all three main features of SPOAN were always present after adolescence. All patients are from the same geographic area and probably share a common ancestor.

Brain MRI was performed in five patients, with normal results. Four-limb nerve conduction velocity was performed in five individuals by the same examiner at 5, 14, 25, 26, and 59 years of age. The youngest patient was the only one with normal results; all others presented a severe motor and sensory neuropathy with axonal pattern. Electroretinogram was performed in two patients, CSF analysis in four, and urine organic acid determination in one individual, all with normal results. Most patients did not perform diagnostic tests because they live in a region with very scanty health resources.

Mapping and Linkage Refining

The identification of additional cases of SPOAN and the exclusion of a patient previously accounted as affected allowed us to recalculate the *lod* score and to restrict the candidate region. We analyzed six microsatellites located in 11q12–13 from 64 patients and 85 unaffected relatives, and obtained with marker D11S987, previously excluded at $\theta = 0.0$, the highest two-point *lod* score, with a Zmax of 33.2 at $\theta = 0.0$, followed by marker D11S1889 with a Zmax of 27.00 at $\theta = 0.0$ (Table 2). Markers D11S987 and D11S1889 are only 580 Kb apart, and D11S987 is more polymorphic than D11S1889, which explains the higher *lod* score yielded by the former, even though all patients are homozygous only at D11S1889. We further analyzed 50 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and selected a single informative one, allowing us to reduce the candidate region from approximately 4.8 to 2.3 Mb, now flanked by SNP rs1939212 and by microsatellite D11S987, at 11q13. Informative affected individuals which allowed us to define the candidate region for SPOAN are depicted in Figure 2.

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd/University College London

Characteristic	Macedo-Souza, 2005 n = 21	Present study n = 40	Total (%)
Sex			
Male	7	12	19 (31.2)
Female	14	28	42 (68.8)
Age at ascertainment (y)			
<10	1	1	2 (3.3)
10 to <20	2	4	6 (9.8)
20 to <30	4	11	15 (24.6)
30 to <40	7	11	18 (29.5)
40 to< 50	5	6	11(18)
>50	2	7	9 (14.8)
Age of onset of motor symptoms (y)			
<1	17	5	22 (36.1)
1<2	1	14	15 (24.6)
2<6	0	11	11 (18)
6<8	0	6	6 (9.8)
Not known	3	4	7 (11.5)
Optic Atrophy			
Present	21	37	58 (95.1)
Evaluation impossible (cataracts)	0	3	3 (4.9)
Fixation nistagmus			
Absent	4	11	15 (24.5)
Spine deformity			
Scoliosis and/or kyphosis	14	23	37 (60.6)
Absent	7	17	24 (39.4)
Joint retractions			
Absent	4	1	5 (6.7)
Present	17	39	56 (93.3)
Distal wasting			
Absent (all < 20 years)	3	3	6 (9.8)
Present	18	37	55 (90.2)
Tactile, vibratory and arthrestesic sense reduction			
Lower limbs only	6	1	7 (11.5)
Upper & lower limbs	14	32	46 (75.4)
Not known	1	7	8 (13.1)
Dysarthria			
Absent	7	14	21 (34.4)
Present	14	26	40 (65.6)
Extrapyramidal signs			
Absent	16	37	53 (86.9)
Present	5	3	8 (13.1)
Acoustic startle			
Absent	0	12	12(19.7)
Present	21	28	49 (80.3)

Table 1 Clinical Data Summary and Inventory of Complicating Signs and Symptoms in 61 patients with SPOAN

Mutational Analysis

No pathogenic mutation was found in the coding region or intron-exon boundaries of genes *KLC2, CCS* and *LRFN4*.

Discussion

Our results confirm our previous report regarding the SPOAN clinical phenotype, but the onset of motor symptoms might be more delayed than appreciated in our first

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd/University College London

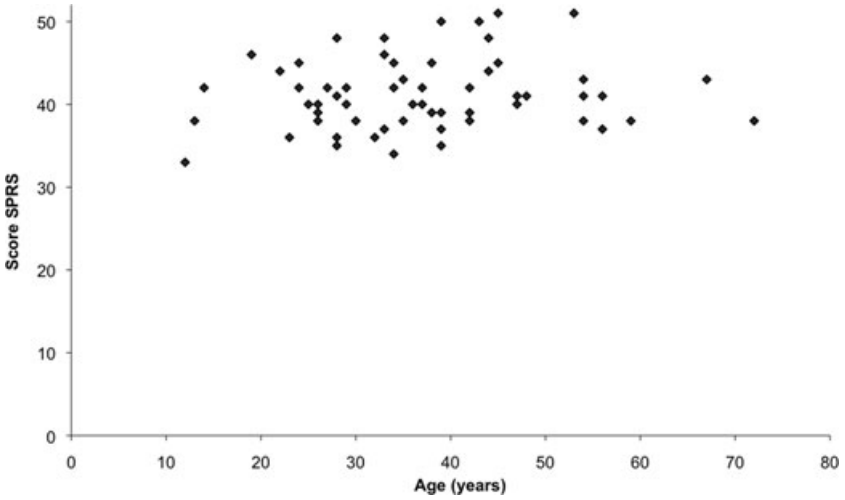


Figure 1 Age and severity score of spastic paraplegia (Schüle et al., 2006 in 59 patients with SPOAN.

Table 2 Two-point lod score for linkage of microsatellite markers of chromosome 11

	Lod Score at θ						
Markers	0.00	0.01	0.05	0.01	0.20	0.30	0.40
D11S4191	$-\infty$	8.91	13.80	13.69	10.23	5.93	2.23
D11S4076	$-\infty$	20.43	21.29	18.64	12.28	6.93	2.54
D11S1883	$-\infty$	24.33	23.50	20.60	13.92	7.63	2.78
D11S1889	26.99	26.29	23.55	20.11	13.35	7.34	2.75
D11S987	33.18	32.15	29.14	25.07	16.95	9.15	3.69
D11S1314	$-\infty$	9.86	14.91	14.74	10.91	6.22	2.25

publication (Macedo-Souza et al., 2005): for six patients (10%), it ranged from 6 to 8 years of age. The severity of spastic paraplegia, evaluated with the SPRS in 59 patients with more than 10 years of age, was high: an average of 39 points were obtained with patients from 10 to <20 years of age; of 41 points from 20 − <30 years; of 40.7 with 30 − <40 years; of 43.5 points from with 40 − <50; and of 41.1 points for individuals over 50 years. The minimum achieved score was 33 and the maximum was 51. Motor deficiency was always more severe in lower than in upper limbs, and spasticity became less severe with neuropathy progression. An apparently non-progressive optic atrophy was usually suspected at infancy, and was confirmed in all individuals, except in three older patients with cataracts, but with previous history of poor vision. Fixation nystagmus, commonly seen in congenital visual deficiency, was present in 46 patients and absent in 15. Startle to sudden noise was reported in 49 subjects. Distal amyotrophy, detected in 90.2% of patients, spine deformities such as kyphosis and scoliosis, seen in 60.6%, and joint retractions, present in 93.3%, were very common manifestations, probably secondary to motor and sensory imbalance. Progressive dysarthria was commonly seen after 20 years of age, impairing communication ability, especially after the fifth decade of life. Extrapyramidal signs such as tremor, parkinsonism and dystonia were infrequent, occurring in 13.1% of individuals with SPOAN.

The refined candidate region for SPOAN at 11q12 spans the region from markers rs1939212 to D11S987 and its size has now been narrowed down from 4.8 to 2.3 Mb. Silver syndrome, or SPG17, an autosomal dominant condition characterized by lower limb spasticity associated with hand and feet weakness and amyotrophy is now outside the candidate region. Overall, 72 genes and *bona fide* transcripts have been assigned to the 2.3 Mb current critical region, three of which, *LRFN4*, *KLC2*, and *CCS,* have been sequenced; however, no pathogenic mutation was detected. Therefore, the gene responsible for SPOAN remains elusive.

Acknowledgements

We are very grateful to all patients, their families and to governmental health organizations, for their support and enthusiasm.

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd/University College London

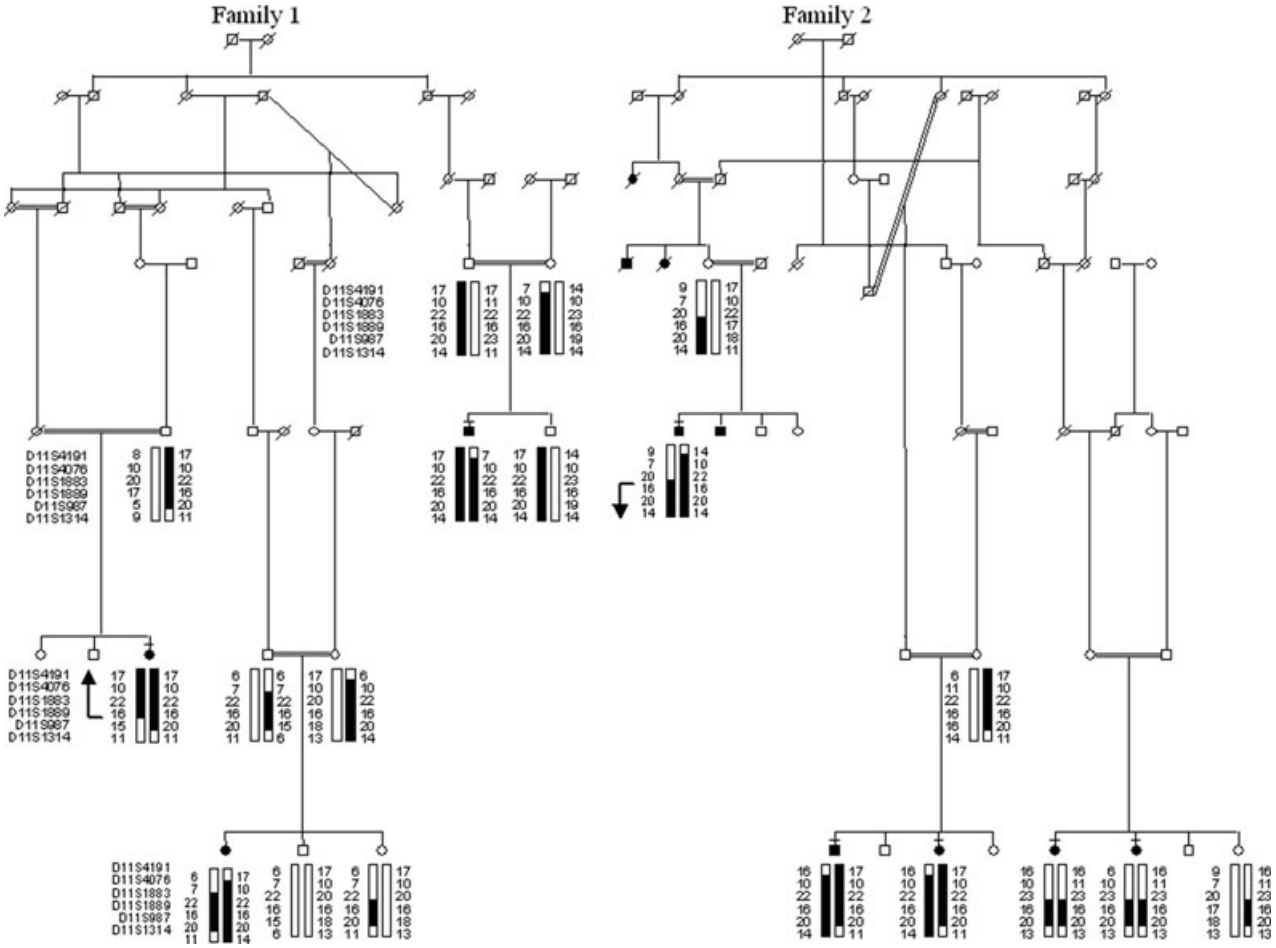


Figure 2 Informative haplotype which defines the limits of the candidate region for SPOAN. Family 1 (previously reported heredogram Macedo-Souza et al., 2005) and family 2 represents the set of new patients added to the original family tree. The individuals with a little *bar* over their symbols were clinically evaluated. *Arrows* demark the region where recombination occurred.

We are grateful to Prof. Maria Rita Passos-Bueno for her critical comments. This investigation was supported by the program of *Centros de Excelência em Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPID)* of *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)* and by *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – 408827/2006-8)*.

References

Cottingham, R. W. Jr., Idury, R. M. & Schäffer, A. A. (1993) Faster sequential genetic linkage computations. *Am J Hum Genet* **53**, 252–263.

Culotta, V. C., Klomp, L. W., Strain, J., Casareno, R. L., Krems, B. & Gitlin, J. D. (1997) The copper chaperone for superoxide dismutase. *J Biol Chem* **272**, 23469–23472.

Fink, J. K. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. Latest version: March 04, 2008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?highlight=MD,K, John,Fink&rid=gene.chapter.hsp

Macedo-Souza, L. I., Kok, F., Santos, S., Amorim, S. C., Starling, A., Nishimura, A., Lezirovitz, K., Lino, A. M. & Zatz, M. (2005) Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy is linked to chromosome 11q13. *Ann Neurol* **57**, 730–737.

McDermott, C. J., White, K., Bushby, K. & Shaw, P. (2000) Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **69**, 150–160.

Morimura, N., Inoue, T., Katayama, K. & Aruga, J. (2006) Comparative analysis of structure, expression and PSD95-binding capacity of Lrfn, a novel family of neuronal transmembrane proteins. *Gene* **380**, 72–83.

Rahman, A., Friedman, D. S. & Goldstein, L. S. (1998) Two kinesin light chain genes in mice: identification and characterization of the encoded proteins. *J Biol Chem* **273**, 15395–15403.

Schüle, R., Holland-Letz, T., Klimpe, S., Kassubek, J., Klopstock, T., Mall, V., Otto, S., Winner, B. & Schöls, L. (2006) The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology* **67**, 430–434.

Stevanin, G., Ruberg, M. & Brice, A. (2008) Recent advances in the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep* **8**, 198–210.

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd/University College London

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1 to S7 – Complete families pedigree. In total, 12 branches with 43 families were investigated, all from the same geographic area.

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

Received: 8 July 2008
Accepted: 15 December 2008

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd/University College London