

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FILIFE MIRANDA MILAGRES ARAUJO

**Distúrbios do movimento como manifestações das paraplegias espásticas hereditárias: uma revisão sistemática**

Ribeirão Preto

2022

FILIFE MIRANDA MILAGRES ARAUJO

**Distúrbios do movimento como manifestações das paraplegias espásticas hereditárias: uma revisão sistemática**

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de “Mestre em Ciências”, no Programa de Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas, na área de concentração em Doenças Crônico-Degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso.

Orientador: Dr. Vitor Tumas

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Araujo, Filipe Miranda Milagres.

Distúrbios do movimento como manifestações das paraplegias espásticas hereditárias: uma revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2022.

81 p.:il.; 30cm

Tese de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Tumas, Vitor.

1. Distúrbios do movimento 2. Parkinsonismo 3. Distonia 4. Tremor 5. Paraplegia espástica hereditária.

A versão original encontra-se disponível tanto na biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses de Dissertações da USP (BDTD)

Araujo, Filipe Miranda Milagres. **Distúrbios do movimento como manifestações das paraplegias espásticas hereditárias: uma revisão sistemática.** Ribeirão Preto, 2022. Tese (Mestrado profissional em neurociências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof Dr.

---

Instrução

---

Julgamento

---

Prof Dr.

---

Instrução

---

Julgamento

---

Prof Dr.

---

Instrução

---

Julgamento

---

## **MENÇÃO AO CAPES**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

## RESUMO

Araujo, Filipe Miranda Milagres. **Distúrbios do movimento como manifestações das paraplegias espásticas hereditárias: uma revisão sistemática**. Ribeirão Preto, 2022. Tese (Mestrado profissional em neurociências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

As paraplegias espásticas hereditárias (PEH) compõem um grupo de doenças geneticamente heterogêneas que se caracterizam pela degeneração progressiva dos tratos corticoespinhais. São clinicamente diferenciadas em formas puras, em que as manifestações se restringem à presença de espasticidade e paresia dos membros inferiores, com eventual envolvimento do controle vesical e hipopalestesia, e em formas complexas, em que outros sinais e sintomas neurológicos e clínicos estão presentes. Entre essas manifestações adicionais se destacam os distúrbios do movimento (DM), que ocorrem devido ao acometimento do sistema motor, envolvendo os sistemas extrapiramidal e cerebelar.

A heterogeneidade genética e fenotípica das PEH contribui para dificultar o seu diagnóstico. Reconhecer as principais manifestações clínicas associadas ao fenótipo complexo das PEH é fundamental para a suspeição clínica. Embora úteis, as classificações com base no modo de herança e distinções clínicas entre formas puras e complexas permanecem confusas para o neurologista. Desse modo, pode ser interessante reconsiderar a abordagem prática e a classificação semiológica deste transtorno focando em fenótipos clínicos. Inúmeras publicações de relatos e série de casos vinculando novas manifestações neurológicas e não-neurológicas ao fenótipo da PEH foram divulgadas, porém, os DM, exceto ataxia, nunca foram objeto principal de discussão em uma revisão. Considerando a prevalência de DM em pacientes com PEH, uma Revisão Sistemática sobre o tema é de grande relevância.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma Revisão Sistemática da literatura com o propósito de descrever as formas de DM descritas como manifestação das PEH. Realizamos uma pesquisa sistemática na literatura publicada nos cinco grandes bancos de dados eletrônicos, PubMed, Embase, Scopus, SciELO e LILACS, que foram acessados entre setembro/2020 e janeiro/2021. Os limites de pesquisa foram definidos para incluir apenas artigos em inglês, publicados em periódicos revisados por pares, durante qualquer período. A revisão considerou ao final 93 artigos que descreviam 150 pacientes com PEH e distúrbios do movimento para análise. A maioria desses casos apresentavam doença com herança autossômica recessiva (85,3%), e 19,3% apresentaram DM como manifestação inicial. Foram descritas várias formas de distonias, tremores, parkinsonismo, discinesias, coréia e mioclonias como apresentações clínicas das PEH, sendo as distonias o problema mais frequente (35% dos casos). Há casos de parkinsonismo, distonia e tremores descritos com boa resposta à levodopa. A maioria dos casos apresentavam alterações nos exames de neuroimagem que já foram associadas às PEH. Não foi possível associar algum tipo genético de PEH a uma apresentação clínica específica de DM.

**Palavras-chaves:** Distúrbios do Movimento; Coreia; Distonia; Mioclonia; Tremor; Parkinsonismo; Discinesia; Tiques; Paraplegia Espástica Hereditária; Neuropatia Sensorial Motora Hereditária

## ABSTRACT

Araujo, Filipe Miranda Milagres. **Movement disorders as manifestation of hereditary spastic paraplegias: a systematic review**. Ribeirão Preto, 2022. Thesis (Professional Master's in Neuroscience) - Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, 2022.

Hereditary spastic paraplegias (HSP) are a group of genetically heterogeneous diseases characterized by progressive degeneration of the corticospinal tracts. They are clinically differentiated into pure forms, in which the manifestations are restricted to the presence of spasticity and paresis of the lower limbs, with eventual involvement of bladder control and hypopalesthesia, and in complex forms, in which other neurological and clinical signs and symptoms are present. Among these additional manifestations are movement disorders (MD), which occur due to the involvement of the motor system, with involvement of the extrapyramidal and cerebellar systems.

The genetic and phenotypic heterogeneity of HSPs contributes to make their diagnosis difficult. Recognizing the main clinical manifestations associated with the complex phenotype of HSP is critical for clinical suspicion. Although useful, classifications based on mode of inheritance and clinical distinctions between pure and complex forms remain confusing to the neurologist. Thus, it may be interesting to reconsider the practical approach and the semiological classification of this disorder by focusing on clinical phenotypes. Numerous publications of case reports and case series linking new neurological and non-neurological manifestations to the phenotype of HSP have been published, but MD, except ataxia, have never been the main subject of discussion in a review. Considering the prevalence of movement disorders in patients with HSP, a Systematic Review on the subject is of great relevance.

The present study aimed to carry out a Systematic Review of the literature with the purpose of describing the forms of MD described as a manifestation of HSP. We carried out a systematic search in the literature published in the five electronic databases, PubMed, Embase, Scopus, SciElo and LILACS, which were accessed between September/2020 and January/2021. Search limits were set to include only english-language articles published in peer-reviewed journals during any period. The review considered in the end 93 articles describing 150 patients with HSP and MD for analysis. Most of these cases had disease with autosomal recessive inheritance (85.3%), and 19.3% of them had MD as an initial manifestation. Various forms of dystonia, tremor, parkinsonism, dyskinesias, chorea, and myoclonias were described as clinical presentations of HSP, with dystonia being the most frequent problem (35% of cases). There are cases of parkinsonism, dystonia and tremors described with good response to levodopa. Most of the cases presented alterations in neuroimaging exams that have already been associated with HSP. It was not possible to associate any genetic type of HSP to a specific clinical presentation of MD.

**Keywords:** Movement Disorders; Chorea; Dystonia; Myoclonus; Tremor; Parkinsonism; Dyskinesia; Tics; Hereditary Spastic Paraplegia; Hereditary Motor Sensory Neuropathy



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ernst Adolf Gustav Gottfried von Strümpell (1853-1925). .....	13
Figura 2: Manuscrito original do Dr. Maurice Lorrain.....	14
Figura 3: Uma breve linha do tempo da pesquisa clínica relacionada às PEHs .....	14
Figura 4: Corte da medula espinhal de um paciente com PEH .....	17
Figura 5: Corte da medula espinhal cervical de um paciente com PEH, corado com <i>Luxol fast blue</i> . .....	18
Figura 6: Disfunções patogênicas comuns nas PEHs em uma representação esquemática de um neurônio motor corticoespinhal .....	19
Figura 7: Diferentes graus de atrofia da medula espinhal em vários tipos de PEH...	21
Figura 8: Achados típicos de ressonância magnética em subtipos distintos de PEH .....	22
Figura 9: Uma breve linha do tempo da pesquisa clínica relacionada aos DM como manifestações das PEHs .....	27
Figura 10: Afinamento do corpo caloso, “sinal das orelhas do lince” e alterações no [99mTc] TRODAT-1 SPECT .....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo da pesquisa bibliográfica sistematizada .....	33
Tabela 2: Características gerais dos pacientes com PEH com descrição de DM no seu quadro clínico .....	34
Tabela 3: Características dos DM no fenótipo clínico relacionado às PEH .....	36
Tabela 4: Tipo de DM e tipo genético de PEH que manifestou o sintoma.....	37
Tabela 5: Casos de PEH que utilizaram terapia com levodopa.....	40
Tabela 6: Características genéticas dos pacientes com PEH com descrição de DM como apresentação inicial do quadro clínico. Padrão de herança e subtipos genéticos com DM.....	41
Tabela 7: Tipos genéticos dos casos que manifestaram DM como sintoma inicial.....	42
Tabela 8: Distúrbios do movimento descritos como manifestação inicial das PEH.....	42
Tabela 9: Achados de neuroimagem. Principais achados de ressonância magnética nos casos de PEH com DM.....	44
Tabela 10: Achados de neuroimagem. Principais achados de SPECT com marcadores para terminais dopaminérgicos, nos casos de PEH com DM.....	44

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1 PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS	12
1.2 ASPECTOS GENÉTICOS DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS	15
<b>1.2.1 Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Dominantes (PEHAD)</b>	<b>16</b>
<b>1.2.2 Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Recessivas (PEHAR)</b>	<b>16</b>
<b>1.2.3 Paraplegias Espásticas Hereditárias ligadas ao X e Mitocondrial</b>	<b>17</b>
1.3 FISIOPATOLOGIA DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS	17
1.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS	19
1.5 EXAMES DE NEUROIMAGEM NAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS	21
1.6 O DIAGNÓSTICO	23
1.7 TRATAMENTO E REABILITAÇÃO	25
1.8 PROGNÓSTICO	26
1.9 DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO E PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS	26
<b>2 JUSTIFICATIVA PARA ESSE ESTUDO</b>	<b>28</b>
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL DO ESTUDO	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO	30
<b>3 MÉTODOS</b>	<b>31</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO	31
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
3.4 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS	32
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>33</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM PEH E DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO	34

4.2 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E CLÍNICAS DOS DM COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DAS PEH	41
4.3 ACHADOS DE NEUROIMAGEM	43
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>46</b>
5.1 ACHADOS DE NEUROIMAGEM	52
<b>6 CONCLUSÕES</b>	<b>54</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>74</b>
<b>Anexo 1- FORMAS GENÉTICAS DE PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA</b>	<b>74</b>
<b>Anexo 2- TRABALHOS PUBLICADOS NA LITERATURA MÉDICA INCLUÍDOS NESTA REVISÃO</b>	<b>81</b>
<b>Anexo 3- DESCRIÇÃO BREVE DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS QUE MANIFESTAM DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO</b>	<b>108</b>
<b>Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Dominantes</b> SPG4, SPG6, SPG9B, SPG10, SPG31, SPG72	<b>108</b>
<b>Paraplegia Espástica Hereditária Autossômica Recessiva</b> <i>SPG7, SPG11, SPG15, SPG20, SPG21, SPG22, SPG26, SPG27, SPG35, SPG39, SPG43, SPG44, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG53, SPG54, SPG56, SPG58, SPG64, SPG67, SPG72, SPG75, SPG76, SPG 78, SPOAN (Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy Syndrome)</i>	<b>111</b>
<b>Paraplegia Espástica Hereditária Ligada ao X SPG22</b>	<b>122</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

As paraplegias espásticas hereditárias (PEH), também chamadas de paraplegias espásticas familiares, compõem um grupo de doenças genética e fenotipicamente heterogêneas que se caracterizam pela degeneração progressiva dos tratos corticospinais.<sup>1</sup> Elas foram denominadas inicialmente como doença de Strümpell-Lorrain, nome dado em referência aos médicos que no final do século 19 descreveram as principais características da doença, que são fraqueza e espasticidade dos membros inferiores.<sup>2</sup> Em 1880, Strümpell (Figura 1) publicou o que é considerada a primeira descrição clara de PEH, quando relatou sobre dois irmãos que manifestaram paraparesia espástica aos 37 e 56 anos de idade. Após a morte de um dos irmãos, o exame neuropatológico mostrou degeneração do trato corticoespinal lateral, fascículo grácil e trato espinocerebelar.<sup>2,3</sup> Pouco tempo depois, em 1888, Lorrain descreveu casos semelhantes, porém com análise mais detalhada no aspecto clínico e patológico, relatados em sua tese: “Contribuição para o estudo da Paraplegia Espástica Familiar” (Figura 2).<sup>2,4</sup> Contudo, Gee em 1889, Ormerod em 1904, Ballet e Holmes em 1905, e Rhein em 1916, foram os primeiros a descrever a presença de características neurológicas adicionais incompatíveis com as descrições originais.<sup>5,6,7,8,9</sup>

Em 1952, Schwarz fez uma extensa revisão da literatura sobre análise patológica das PEH, destacando as contribuições de Newmark, Jakob e Kahlstorf, e estabeleceu a diferenciação patológica entre a doença de Strümpell-Lorrain de outras condições, como ataxias cerebelares e desordens do neurônio motor.<sup>2,10,11,12,13</sup> Pratt, em 1967, confirmou a heterogeneidade clínica e genética das PEH, demonstrando por meio de sua publicação, variadas formas de manifestação, mesmo dentro de uma família, confirmando ser uma doença complexa, com características amplamente sobrepostas, e ainda obscura.<sup>14</sup>



Figura 1: Ernst Adolf Gustav Gottfried von Strümpell (1853-1925).<sup>2</sup>

Somente em 1981, após avaliação clínica detalhada de 22 famílias, Harding classificou, pela primeira vez, as PEH em formas puras, em que apenas paraparesia espástica associada ou não à disfunção esfinteriana e hipopalestesia estariam presentes, e formas complexas no qual outras manifestações envolveriam o fenótipo. Esta foi a primeira classificação clínica descrita para a doença, e esses termos têm sido usados desde então.<sup>15</sup> Esse trabalho também reforçou o conhecimento de que espasticidade, e não fraqueza, é a principal fonte de deficiência neste cenário, um aspecto que permanece útil para diferenciar PEH de outras mielopatias.<sup>2</sup> No entanto, foi em 1983, que Harding definiu critérios para classificação baseados principalmente no modo de herança genética,<sup>16</sup> e também estabeleceu uma diferenciação precisa entre ataxias hereditárias e PEH. O desenvolvimento de técnicas genéticas e moleculares nas últimas décadas trouxe novas possibilidades para o diagnóstico preciso e classificação das PEH, e nos últimos anos, dezenas de novos genes envolvidos foram descritos. Atualmente 87 formas genéticas foram relatadas como causadoras de PEH (Anexo 1).

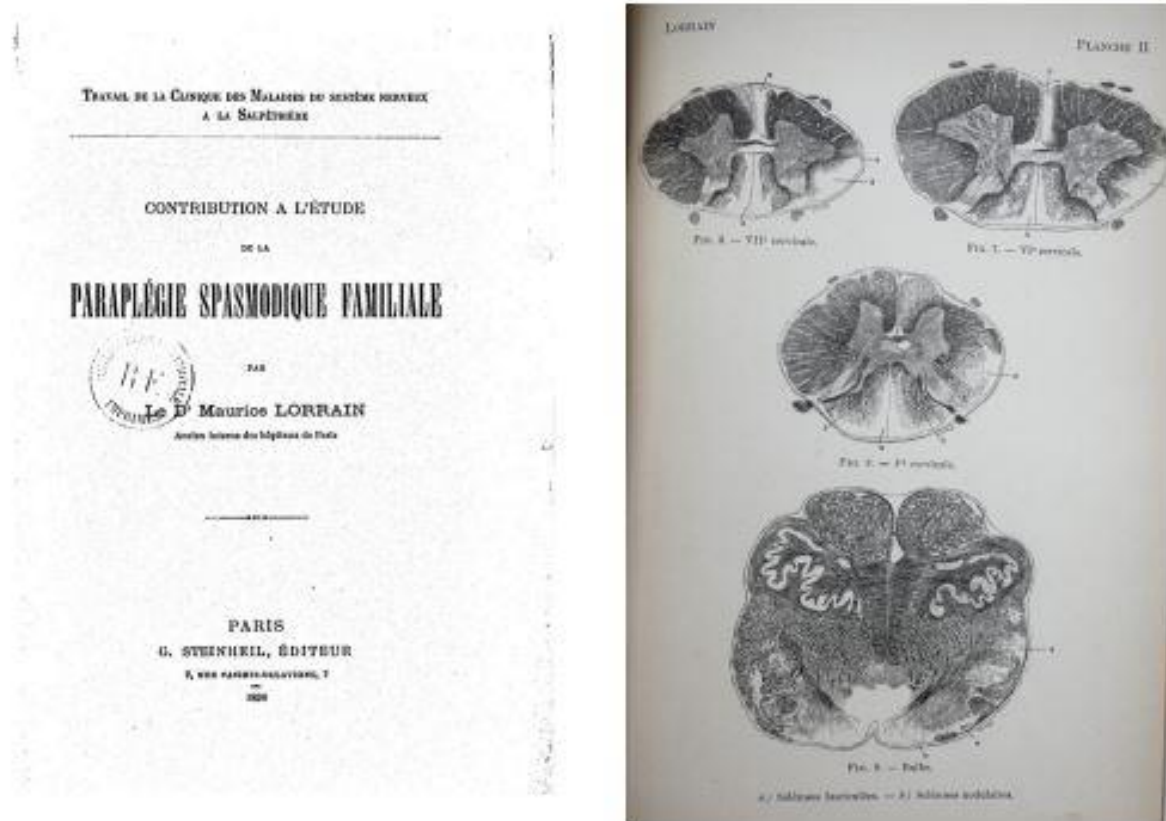


Figura 2: Manuscrito original do Dr. Maurice Lorrain. Fonte: gallica.bnf.fr/Bibliothèque nationale de France.

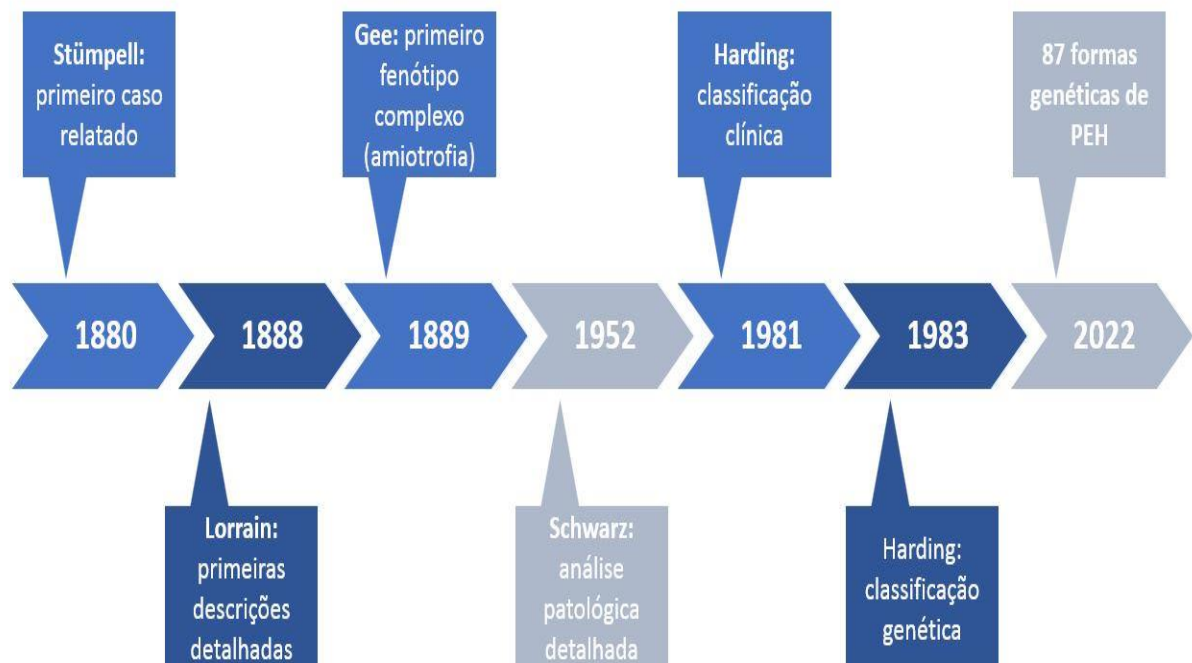


Figura 3: Uma breve linha do tempo da pesquisa clínica relacionada às PEHs

As PEH são doenças raras com uma prevalência média entre 2 a 10 casos por 100.000 habitantes, acometendo diversos grupos étnicos.<sup>17,18,19</sup> A vasta heterogeneidade dificulta o diagnóstico específico, contribuindo para que haja poucos dados de prevalência geral e frequência relativa dos diversos tipos de PEH no Brasil.

## 1.2 ASPECTOS GENÉTICOS DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

As PEH são distúrbios com heterogeneidade genética marcante, com todos os padrões de herança mendeliana relatados. A classificação genética atual é baseada no modo de herança, locus cromossômico e mutação causal, se conhecida. As PEH autossômicas dominantes (PEH-AD) são as formas predominantes da doença, responsáveis por até 80% de todos os casos com o fenótipo puro, enquanto PEH autossômicas recessivas (PEH-AR) são prevalentes em populações com uma alta taxa de endogamia e frequentemente estão associadas a formas complexas. No entanto, há também transmissão com padrão de herança ligada ao X e mitocondrial.<sup>20,21</sup>

Devido ao considerável progresso no diagnóstico molecular para doenças neurodegenerativas na última década, e ao desenvolvimento de novas tecnologias, incluindo *microarrays* e *NGS* (técnica utilizada para sequenciamento completo do exoma, sequenciando todas as regiões codificantes de um genoma e genes selecionados/painéis de genes), as estratégias utilizadas para a identificação do gene se modificaram por completo, possibilitando a análise de pequenas famílias, de casos esporádicos e mutações extremamente raras. Essas técnicas permitiram a descrição de mutações em genes associados a fenótipos incomuns e a demonstração de que existe sobreposições e um contínuo entre PEH e outras doenças neurodegenerativas. Mas, o panorama genético da PEH ainda está longe de ser completo. Até o momento, 87 genes relacionados às PEH foram identificados, sendo designados como SPG. São numerados sequencialmente baseados na ordem de descoberta dos locos, e não pelo mecanismo de transmissão genética.<sup>22,23,24,25</sup>

Em 2016, a *Movement Disorders Society (MDS)* propôs recomendações através de uma Força-Tarefa, para mudança na nomenclatura de diversos distúrbios neurogenéticos, incluindo a PEH, priorizando a utilização do nome do gene associado ao fenótipo principal.<sup>26</sup> Nesta revisão, decidimos manter a utilização dos termos tradicionais, considerando que esta foi a descrição utilizada na maioria dos trabalhos publicados até aqui.



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

Mutações no gene *SPG4*, que codifica a proteína *spastin*, envolvida no funcionamento dos microtúbulos e retículo endoplasmático, são os achados genéticos mais comuns em pacientes com PEH-AD, representando de 40 a 60% destas. *SPG4* também é responsável por aproximadamente 10% dos casos esporádicos.<sup>27</sup> Classicamente, se apresenta com paraparesia espástica pura, no entanto, fenótipos complicados, manifestando tremor e declínio cognitivo são descritos.<sup>28,29</sup> Mutações no gene *SPG3A*, que codifica a proteína *atlastin-1*, são a segunda causa mais comum de PEH-AD, e a causa mais comum de doença de início precoce. O fenótipo é quase sempre PEH pura.<sup>30</sup> *SPG31*, relacionado a mutações no gene *REEP1*, é responsável por aproximadamente 5% das PEH-AD, manifestando-se com fenótipo puro ou associado à neuropatia periférica.<sup>31</sup>

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

Ao contrário das PEH-AD, as PEH-AR são principalmente formas complexas e há uma extensa diversidade de sintomas neurológicos e não neurológicos, idade de início e evolução da doença. A *SPG7*, que codifica a proteína *paraplegin*, presente na membrana mitocondrial, foi primeira PEH-AR identificada, no ano de 1998. É a forma mais frequente de início no adulto, se manifestando inicialmente com paraparesia, evoluindo com ataxia cerebelar e alterações oculomotoras, como oftalmoplegia externa e paralisia supranuclear.<sup>32</sup> *SPG11*, que codifica a *spastacin*, e *SPG15*, que codifica *spastizin*, são causas comuns de PEH-AR, e se manifestam fenotipicamente com sinais amplamente sobrepostos. O acometimento de funções neurológicas que não são mediadas pelo trato corticoespinhal é muito variado nestas formas, podendo ocorrer fenótipos neurológicos na ausência de paraparesia, como parkinsonismo, e esclerose lateral amiotrófica.<sup>33,34,35,36</sup> O afinamento do corpo caloso também é uma anormalidade frequente em *SPG11* e *SPG15*.<sup>37,38</sup>

*SPG35 (FA2H)*, é uma causa de NBIA (*neurodegeneration with brain iron accumulation*), se apresentando com deposição anormal de ferro nos gânglios da base, e seu espectro fenotípico é variável, compreendendo casos de paraparesia, distonia e até leucodistrofia.<sup>39</sup> Há uma lista relativamente grande de outros genes implicados nas PEH autossômicas recessivas.

### 1.2.3 Paraplegias Espásticas Hereditárias ligadas ao X e Mitocondrial

Os subtipos de PEH de herança ligada ao X são mais raros, com poucos loci e genes relatados até agora. Geralmente, são de início precoce e fenótipos complexos, como *SPG1*, *SPG2* e *SPG22*.<sup>22</sup> O *SPG34* está relacionado à uma forma pura de PEH ligada ao X, cujo lócus foi identificado pela primeira vez no Brasil.<sup>40, 41</sup>

Mutações em genes mitocondriais podem ocasionalmente ser responsável por pacientes com formas puras ou complexas de PEH, a depender da taxa de heteroplasmia e tecidos afetados.<sup>22</sup>

### 1.3 FISIOPATOLOGIA DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

Apesar da diversidade genética e fenotípica das PEH, uma peculiaridade compartilhada entre a grande maioria delas é a degeneração axonal comprimento-dependente, das fibras dos neurônios motores superiores, os mais longos do corpo humano, que constituem o trato corticoespinal, e ocorrendo com maior intensidade na medula espinhal torácica. Essa degeneração também ocorre, em menor gravidade, nos axônios sensitivos da coluna dorsal no fascículo grácil, na medula cervical. A degeneração ocorre de forma retrógrada.

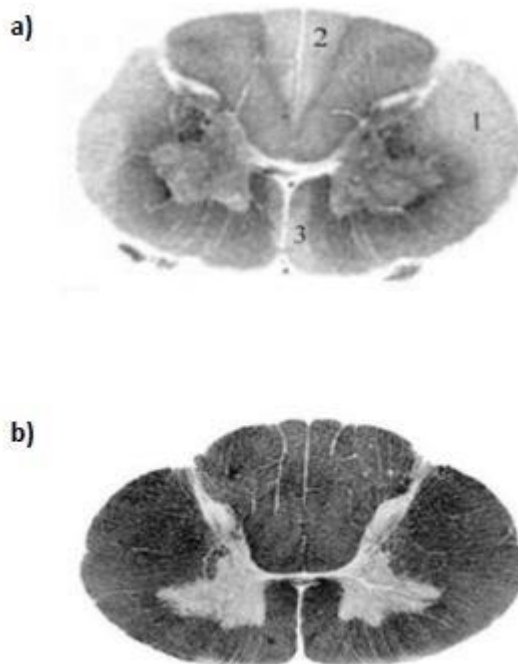


Figura 4: Corte da medula espinhal de um paciente com PEH, (a): 1. Coluna lateral; 2. Coluna dorsal; 3. Coluna anterior, destacando a atrofia e degeneração da substância branca. Imagem controle (b). Modificado de Livia Parodi, 2019.



Figura 5: Corte da medula espinhal cervical de um paciente com PEH, corado com *Luxol fast blue*. Há palidez mielínica difusa nos tratos corticoespinhais e em regiões do fascículo grácil. Células do corno anterior são normais em número e morfologia. Modificado de McDermott et al, 2000.

Devido ao seu comprimento e necessidades metabólicas, os neurônios longos são altamente suscetíveis ao transporte prejudicado de macromoléculas e organelas, tornando-os particularmente vulneráveis ao processo degenerativo.<sup>20,22,42,43</sup> Os componentes requeridos para adequado funcionamento destes neurônios, tais como proteínas, lipídeos e organelas, produzidos na região do corpo celular, precisam ser transportados ao longo dos axônios, e a disfunção no transporte celular compromete diretamente a conectividade entre o primeiro e o segundo neurônio motor, interferindo no funcionamento perfeito da sinapse neuronal, tornando-se assim patogênico.<sup>22</sup>

Embora seja considerado predominantemente um distúrbio dos axônios de trato longo da medula espinhal, a neuropatologia de muitos tipos de PEH, envolve outras áreas, levando a anormalidades de axônios mais curtos em regiões do cerebelo e corpo caloso, neurônios motores inferiores, outros nervos periféricos e na bainha de mielina.<sup>33,44,45</sup> Adicionalmente, os vários genes implicados nas PEH codificam proteínas que participam do funcionamento de diversas vias celulares, incluindo tráfego intracelular, função mitocondrial, além de processos de desenvolvimento e mielinização axonal, que estariam diretamente correlacionados à patologia descrita.

<sup>33,45,46</sup>

Evidências prévias sugerem que alterações no metabolismo lipídico estão presentes na fisiopatologia da PEH.<sup>47</sup> Os lipídios desempenham papel importante no metabolismo e armazenamento de energia, e são cruciais no transporte intracelular e na composição da membrana celular neuronal, responsáveis por controlar sua fluidez e sua compartimentação em microdomínios, estando portanto, ligados a várias

funções celulares.<sup>47</sup> Vários genes correlacionados à PEH, como *CYP7B1* (*SPG5*), *CYP2U1* (*SPG49/56*), *DDHD1* (*SPG28*), *DDHD2* (*SPG54*), *GBA2* (*SPG46*), *PNPLA6* (*SPG44*), *FA2H* (*SPG35*) e *B4GALNT1* (*SPG26*), participam do metabolismo lipídico. O comprometimento deste acarreta em disfunção celular neuronal, especialmente, nos neurônios do feixe corticoespinal nas PEH.<sup>47</sup>

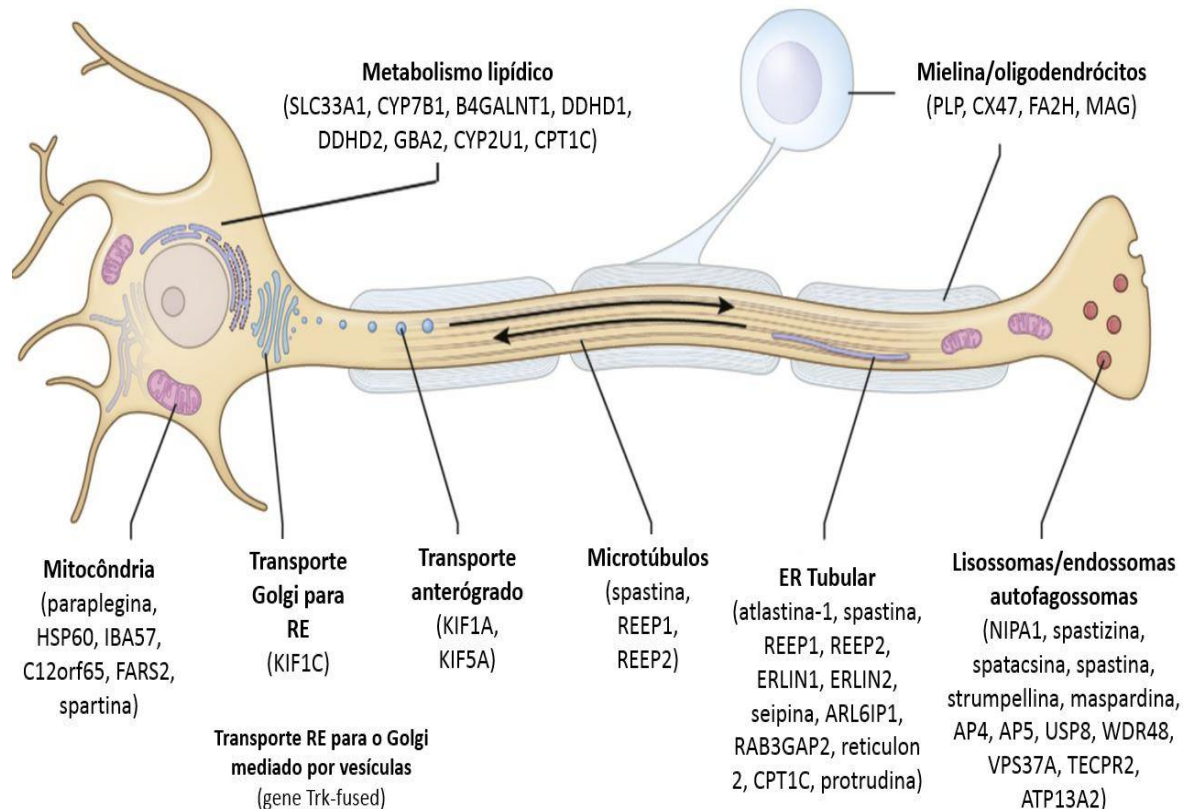


Figura 6: Disfunções patológicas comuns nas PEH em uma representação esquemática de um neurônio motor corticoespinal. ER, retículo endoplasmático. Atualizado de Craig Blackstone, 2018.

#### 1.4 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

Em geral, as PEH se apresentam com início oligossintomático e, portanto, a idade exata de início dos sintomas pode não ser determinada com precisão. Casos que evoluem com piora rápida ocorrem variavelmente. A doença pode se iniciar em qualquer idade, mas é mais comum na infância ou no início da idade adulta.<sup>17, 48</sup> A idade de início depende da alteração genética subjacente, mas também é altamente

variável entre os membros de uma mesma família com a mesma mutação, para quase todos os subtipos de PEH.<sup>22</sup>

Na maioria dos casos, a apresentação inicial é com comprometimento da marcha. Os sintomas predominantes são espasticidade e fraqueza progressivas dos membros inferiores, de início insidioso e simétrico, que estão associados à degeneração seletiva das fibras motoras mais longas, que inervam as extremidades inferiores. Isso explica porque a espasticidade e a paresia são frequentemente limitadas aos membros inferiores.<sup>1,49,50</sup> Com a progressão da doença, a dificuldade de fletir o quadril e o joelho, bem como a pisada em ante-pé e com tornozelo invertido, faz com que ocorra desgaste na região anterolateral dos sapatos. Outros indícios de pisada anormal são calosidades sobre os artelhos. O paciente afetado pode apresentar histórico de pouca habilidade desportiva e dificuldade para correr.<sup>51</sup>

As formas puras referem-se à condição em que a maioria dos indivíduos afetados manifestam características clínicas semelhantes, incluindo paresia e sinais de acometimento das vias piramidais como: rigidez espástica, hiperreflexia e sinal de Babinski, que podem estar associados à disfunção do esfíncter urinário, redução da sensibilidade vibratória distal, e, mais raramente, alteração proprioceptiva. Espasticidade desproporcional em contraste com fraqueza leve é uma marca registrada desse transtorno. Desequilíbrio é uma queixa frequente nas formas puras, e geralmente está associada à marcha com base estreita, devido à espasticidade de adutores. Não é esperada ataxia sensitiva, embora possa estar presente o sinal de Romberg. Atrofia proeminente aponta para disfunção associada ao sistema nervoso periférico, e deve levantar suspeitas de formas complexas da doença.<sup>51</sup> A gravidade dos sintomas motores é avaliada objetivamente utilizando a *Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)*, desenvolvida por Schule e colaboradores em 2006, e recentemente validada na população brasileira.<sup>52,53</sup>

As formas complexas (ou complicadas) consistem em uma infinidade de entidades em que a PEH está associada a combinações de outros sinais neurológicos e não-neurológicos, como distúrbios do movimento (DM), disartria, alterações da motricidade ocular, disfunção cognitiva, crises epiléticas, neuropatia periférica, acometimento retiniano, atrofia óptica, perda auditiva, entre outros.<sup>54, 55</sup>

## 1.5 EXAMES DE NEUROIMAGEM NAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

O achado de neuroimagem mais comum nas PEH é a atrofia ou afinamento da medula espinhal, visto na ressonância magnética (RM) de coluna dorsal (figura 7).<sup>56</sup> A RM do encéfalo pode revelar achados que dará suporte à construção diagnóstica e ajudará a orientar os testes moleculares. Alterações em imagem encefálica são encontradas particularmente em pacientes com PEH complicadas de herança autossômica recessiva.<sup>57,58,59</sup> Estudos de RM em PEH revelaram alterações estruturais do encéfalo, como atrofia do corpo caloso, atrofia cortical e cerebelar, hidrocefalia, além de aumento de intensidade de sinal na substância branca subcortical e periventricular, como o “sinal das orelhas do lince”, visto principalmente em casos de *SPG11* e *SPG15* (Figura 8).<sup>57,58,59,60</sup>

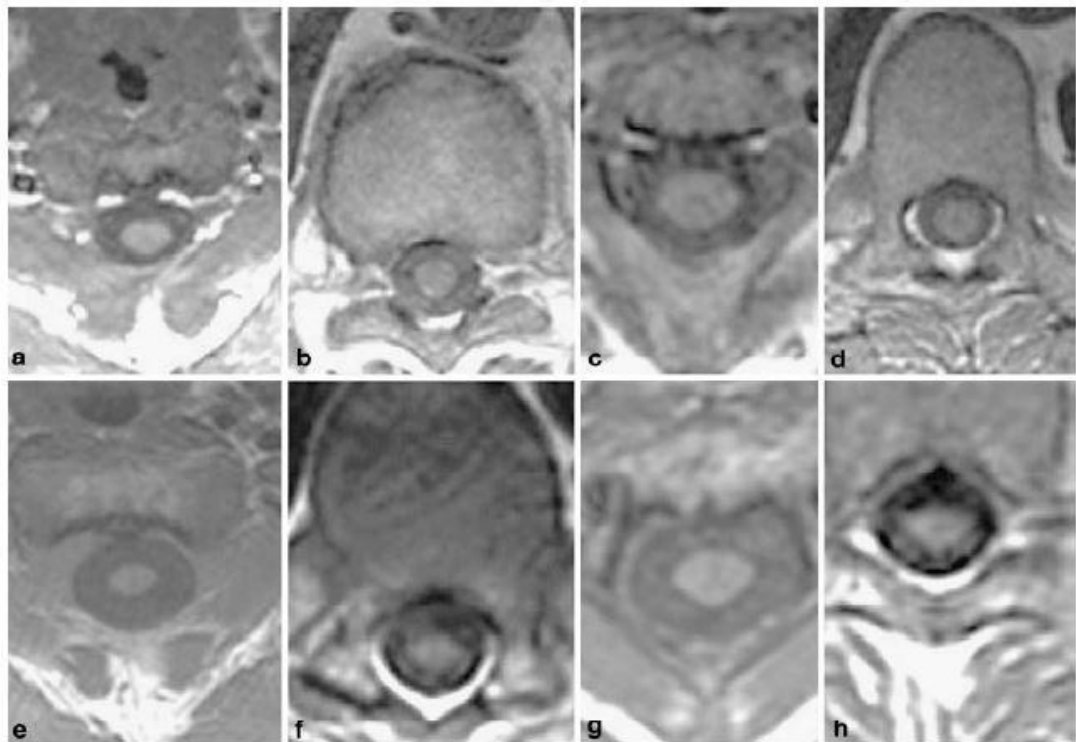


Figura 7: Diferentes graus de atrofia da medula espinhal em vários tipos de PEH, (a) Atrofia medular cervical em paciente com *SPG3A*. (b) Medula torácica em *SPG3A*. (c) Medula cervical em *SPG4*. (d) Medula torácica em *SPG4*. (e) Medula cervical em *SPG6*. (f) Medula torácica em *SPG6*. (g) Medula cervical em *SPG8*. (h) Medula torácica em *SPG8*. Modificado de Hedera et al, 2005.

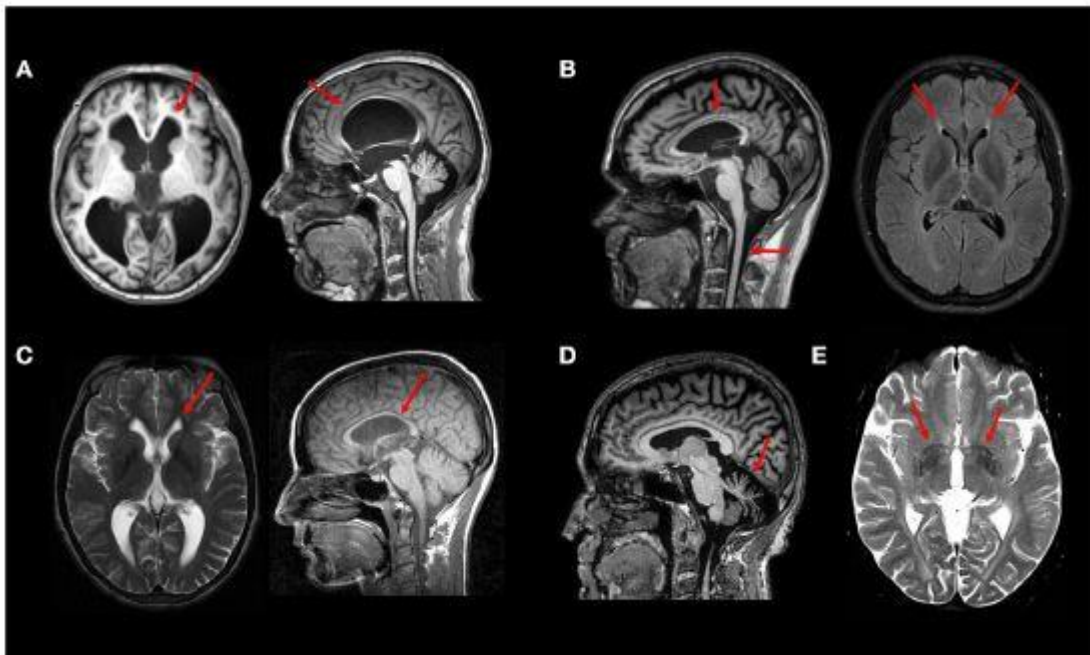


Figura 8: Achados típicos de ressonância magnética em subtipos distintos de PEH (A) Imagens T1 axial e sagital mostrando hidrocefalia em paciente com *SPG4*. (B) Imagem sagital T1 mostrando corpo caloso fino e atrofia da medula espinhal em *SPG11*. Imagem axial FLAIR mostrando o sinal das “orelhas do lince” no mesmo paciente. (C) Corpo caloso fino (imagem T1) e sinal das “orelhas do lince” (imagem T2W) em *SPG15*. (D) Imagem sagital T1 revelando atrofia cerebelar acentuada em *SPG7*. (E) hiperintensidades da substância branca e T2 hipointenso no globo pálido em *SPG35* (imagem T2). Modificado de França Jr. Et al, 2019.

Um estudo de França Jr MC e colaboradores, publicado em 2012, demonstrou que pacientes com *SPG11* também têm redução significativa do volume da matéria cinzenta nos núcleos da base, áreas com maior expressão de *spastacsin*. Foi realizado volumetria na sequência T1 através de ressonância magnética 3 tesla. Este padrão nos ajuda a entender por que os DM são tão frequentes nesta PEH.<sup>61</sup> Imagens por tensor de difusão (DTI) também revelaram degeneração axonal dos neurônios motores da coluna cervical, além de importantes alterações da substância branca cerebral e atrofia da substância cinzenta em pacientes com PEH, especialmente na *SPG11*.<sup>62,63,64</sup> Um dos maiores estudos de DTI, com 44 pacientes portadores de PEH, demonstrou alterações significativas nos tratos de associação e motores da substância branca cerebelar, independentemente do genótipo.<sup>62</sup> Tais alterações complementaram o conceito de que o processo neurodegenerativo nas PEH envolve também regiões fora do sistema piramidal.<sup>62</sup>

## 1.6 O DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PEH envolve sobretudo a elucidação da história familiar, idealmente pesquisando a genealogia de pelo menos três gerações, para determinar o modo de herança e direcionar o diagnóstico etiológico, que é confirmado através de testes genéticos moleculares. Em casos esporádicos, a PEH é essencialmente um diagnóstico de exclusão, mas, a ausência de casos na família, não se deve eliminar essa possibilidade diagnóstica.

Na investigação dos pacientes deve-se excluir a presença de mielopatia compressiva, infecciosa, inflamatória, metabólica e isquêmica. A RM do encéfalo e das colunas cervical, torácica e lombar, geralmente estão normais, assim como o exame do líquido. Deve-se excluir fístula arteriovenosa dural medular, realizando angiografia por RM da medula espinhal. O exame eletrofisiológico (estudos de condução nervosa, eletromiografia, potenciais evocados dos membros superiores e inferiores) tipicamente mostram elevado limiar motor cortical, amplitudes reduzidas e prolongado tempo de condução motora central.<sup>65,66</sup> Sinais eletromiográficos de neuropatia periférica são frequentemente observados com acometimento motor e sensorial de fibras grossas.<sup>65</sup> Um exame oftalmológico, incluindo um fundo de olho e tomografia de coerência óptica (*OCT*), devem fazer parte da investigação inicial, pois poderão revelar achados oftálmicos como sinais de degeneração macular, outras maculopatias, pigmentação retiniana, atrofia de nervo óptico e catarata, disfunções que variavelmente ocorrem nas PEHs complexas, e podem auxiliar norteando o diagnóstico.<sup>22</sup>

Em pacientes no qual a dúvida diagnóstica permanece, a avaliação adicional inclui a realização de hemograma, análise de ácidos graxos de cadeia longa, análise de lipoproteínas, aminoácidos plasmáticos, vitamina B12, vitamina E, homocisteína, metionina, ferritina, cobre, ceruloplasmina, sorologias: VDRL e FTA-ABS, vírus linfotrófico da célula humana (HTLV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV).<sup>22</sup> Em formas de início na juventude e casos autossômicos recessivos óbvios, uma triagem neurometabólica deve ser considerada, sobretudo por serem doenças potencialmente tratáveis. Este grupo inclui, doença de Krabbe, leucodistrofia metacromática, gangliosidose-GM1, gangliosidoses-GM2, doença de Tay-Sachs, Sandhoff ou Gaucher, 5,10-metilenotetrahidrofolato deficiência de redutase, doença por deficiência de cobalamina C, xantomatose cerebrotendinosa, deficiência de biotinidase, síndrome



de deficiência de GLUT1, deficiência de delta-e-pirrolina-carboxilase-sintetase, síndrome hiperonitremia-hiperamoniemia-homocitrulinúria, deficiência de arginase, deficiência de carboxilase múltipla e adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X.<sup>67</sup>

Alguns autores recomendam um teste terapêutico com baixas doses de L-dopa visando descartar a possibilidade de deficiência de trifosfato de guanosina ciclohidrolase I (distonia responsiva à dopamina, devido a mutações em *GCH1*), uma vez que os pacientes com este distúrbio variavelmente se apresentam com paraparesia espástica no início da doença.<sup>68</sup> No entanto, a resposta a esse teste deve ser avaliada com cautela, visto que há formas descritas de PEH de início juvenil com resposta satisfatória ao uso de levodopa.<sup>36,68</sup>

Casos de início na infância devem ter o diagnóstico diferencial com paralisia cerebral na sua forma dipléica. Pacientes que manifestam períodos de estabilidade após anos de progressão, devem ser diferenciados de casos de polineuropatia hereditária de Charcot-Marie.

Após exclusão de causas não genéticas e outras doenças genéticas que podem mimetizar PEH, nos casos esporádicos, o teste genético molecular deve ser considerado, especialmente se a idade de início for precoce e antes dos 50 anos. Muitas razões diferentes podem explicar a ausência de história familiar, como penetrância incompleta, consanguinidade não reconhecida, casos familiares mascarados e novas mutações para formas dominantes.

No cenário clínico de PEH-AD, a triagem de mutações para *SPG4* é a primeira etapa, seguido por *SPG3A*, caso negativo.<sup>30,50,69</sup> Se a paraplegia espástica tiver se iniciado antes de dez anos de idade, o gene *SPG3A* deve ser analisado primeiramente. *SPG31* é o próximo gene a ser sequenciado em casos negativos.<sup>70</sup> Triagem para estes três genes provavelmente identificarão mutações em mais de 50% dos pacientes.

A investigação molecular para PEH-AR deve ser guiada pelas características neurológicas e não-neurológicas adicionais. *SPG11* é a forma mais prevalente, e sua probabilidade aumenta para até 80% na presença de declínio cognitivo e afinamento do corpo caloso.<sup>50,71</sup>

Parentes assintomáticos de indivíduos afetados podem ser portadores de uma mutação e, portanto, estares em risco de desenvolver PEH. Nesses casos, o aconselhamento genético pode ajudá-los a entender objetivamente o risco de transmissão de mutações genéticas aos filhos, especialmente para aqueles que

planejam começar uma família. Um teste molecular pode ser realizado naqueles que desejam saber seu status. Além disso, a possibilidade de realização de diagnóstico pré-natal pode ser considerada para as formas mais graves.<sup>22</sup>

## 1.7 TRATAMENTO E REABILITAÇÃO

Atualmente não há terapias capazes de prevenir, atrasar ou reverter a progressão da PEH.<sup>72</sup> Apesar de não existirem diretrizes baseadas em evidências científicas para guiar o tratamento mais adequado, e de nenhum tratamento com alto nível de recomendação e eficácia estar incluso no arsenal terapêutico, muito pode ser feito para aliviar os sintomas. Nas formas puras, o objetivo principal é melhorar a mobilidade e marcha, aumentar a amplitude de movimento e aliviar o desconforto associado à espasticidade.

A fisioterapia regular é recomendada em quase totalidade dos casos. Em subtipos complexos a terapia ocupacional pode ser útil. Pacientes com PEH devem ser incentivados a se exercitarem e realizarem atividades com enfoque no alongamento, além de exercícios para melhora do equilíbrio e da força.

As opções terapêuticas para o tratamento da espasticidade incluem uso de relaxantes musculares como o baclofeno, tizanidina e tolperisona, em que todos devem ser iniciados com dose baixa e titulados lentamente.<sup>22,72</sup> Terapia com toxina botulínica A, apesar de baixa evidência para recomendação, pode ser uma opção para reduzir a hipertonia espástica.<sup>73,74</sup> Alguns casos foram relatados demonstrando boa resposta com uso de baclofeno intratecal.<sup>52,75,76</sup>

Dalfampridina, um bloqueador de canal de potássio, pode ser usado na tentativa de melhorar a marcha.<sup>22,72</sup> Em pacientes que desenvolvem espasticidade grave desde a infância e adolescência, órteses, calçados especiais para pés cavos e andadores são propostos para permitir maior autonomia ao desenvolver a marcha. Contraturas de tendão e deformidades nos pés podem exigir tratamento cirúrgico.<sup>50</sup>

Medicamentos anticolinérgicos como cloridrato de oxibutinina são usados para tratar disfunção urinária relacionada à hiperatividade do detrusor da bexiga e dissinergia do esfíncter detrusor.<sup>77,78</sup>

Sinais e sintomas de parkinsonismo devem ser investigados ativamente, uma vez que podem se beneficiar do uso do levodopa.<sup>36,68,79,80</sup> Outros sintomas relacionados à formas complexas, como distonia, mioclonia não-epiléptica, coreia,

epilepsia, polineuropatia, entre outros, são tratados de acordo com suas respectivas diretrizes.

O futuro da terapêutica das PEH envolve a elucidação dos múltiplos defeitos moleculares correlacionados, para o desenvolvimento de novas terapias com tratamentos personalizados, dependendo da via alterada. Uma possibilidade futura é detectar a mutação genética familiar em portadores assintomáticos e tratá-los antes do início dos sintomas, visando atrasar a progressão da doença.

## 1.8 PROGNÓSTICO

As PEH puras normalmente não interferem na expectativa de vida, porém, a taxa de progressão e gravidade, e o impacto na qualidade de vida são variavelmente significativos. Formas relativamente não-progressivas, outras com piora progressiva ao longo do tempo ou declínio inexorável são descritas.<sup>20</sup> Em uma coorte de 608 casos de PEH, a progressão para dependência na deambulação ocorreu em uma duração mediana de 22 anos de doença, e a dependência de cadeira de rodas em uma duração mediana de 37 anos. Idade de início tardia parece ser um fator de risco associado a maior gravidade e pior prognóstico.<sup>81</sup>

## 1.9 DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO E PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

Desde que Gee, no final do século XIX, descreveu a presença de características neurológicas adicionais às descrições originais, que mencionavam somente os sintomas relacionados à PEH pura, uma quantidade considerável de descrições de quadros clínicos de PEH pleomórficas foram publicadas, abrangendo dentre outras características neurológicas, DM.<sup>2,5,6,14,19</sup> A primeira descrição de uma forma complexa de PEH envolvendo sinais extrapiramidais, que temos conhecimento, foi publicada na França por Ballet e Rose em 1905, no qual relataram um caso, em uma família com cinco portadores de PEH, que apresentava movimentos coreiformes e tremor nas mãos acompanhando a paraplegia espástica.<sup>5</sup>

Mason e Reinhoff, em 1920, reportaram quatro casos de PEH que manifestavam tremor grave acometendo a mandíbula, língua, braços e mãos.<sup>82</sup> Em uma família relatada por Bremer em 1922, dois membros tinham tiques.<sup>83</sup> Em 1933, Guillan e Bize relataram dois primos com PEH, sendo que um deles manifestava movimentos coreiformes em região da cabeça e das mãos.<sup>84</sup> Jackson, em 1934,

descreveu uma família com quatro componentes portadores de PEH, em que um indivíduo manifestou parkinsonismo.<sup>85</sup>

Estas foram as primeiras descrições de DM como manifestações das PEH. Dick, em 1953, reforçou o componente extrapiramidal sobreposto à clínica das PEH, quando descreveu uma família com sete casos, em que quatro desses manifestaram sinais extrapiramidais, incluindo coreoatetose, tremor e rigidez de membros inferiores, com boa resposta ao uso de triexifenidil, sugerindo rigidez e tremor extrapiramidal.<sup>86</sup>

Infelizmente, quando essas descrições foram publicadas não havia testes genéticos disponíveis, o que inviabiliza a classificação etiológica de tais formas. Durante o século XX, até os dias de hoje, inúmeras publicações de relatos e série de casos vinculando novas manifestações neurológicas e não-neurológicas ao fenótipo da PEH foram divulgadas, porém, DM, exceto ataxia, nunca foram objeto primário de discussão envolvendo tais casos. Hoje sabemos que uma das principais manifestações relacionadas às formas complexas de PEH são os DM e, que muitas vezes, são os primeiros sintomas da doença. Determinar a etiologia dos DM de apresentação atípica é muitas vezes desafiador ao neurologista, sobretudo quando sua causa está relacionada à uma forma complexa de PEH. No atual momento, em que o conhecimento acerca da neurologia se expande rapidamente a cada descoberta, torna-se fundamental difundir o conhecimento das PEH como causa de variados DM.

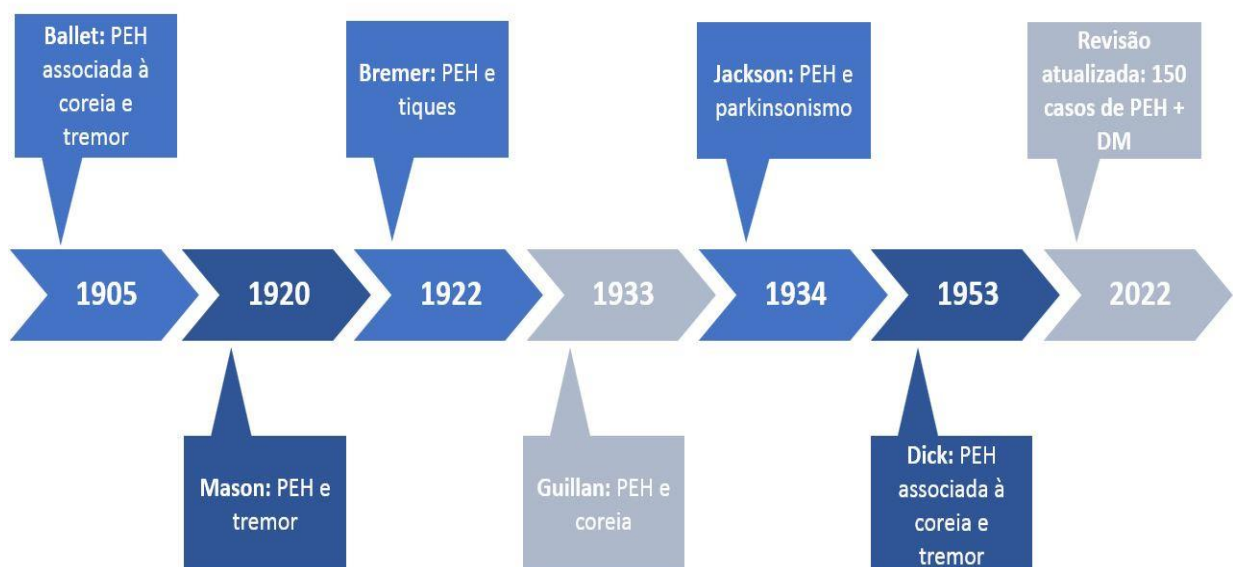


Figura 9: Uma breve linha do tempo da pesquisa clínica relacionada aos DM como manifestações das PEHs

## 2 JUSTIFICATIVA PARA ESSE ESTUDO

A heterogeneidade genética e fenotípica contribui para o baixo reconhecimento das PEH, principalmente nas apresentações atípicas. Embora úteis, as classificações com base no modo de herança e distinções clínicas entre formas puras e complexas permanecem confusas para o neurologista. Se por um lado, mais loci e genes foram identificados, por outro, a extensão fenotípica para cada subtipo de PEH aumentou consideravelmente, e as diferenças entre determinadas formas são, agora, muito mais sutis. Desse modo, se faz necessário uma reconsideração sobre as classificações semiológicas e, adicionalmente, incentivar novos estudos que envolvam esta complexa condição patológica. Aumentar a conscientização sobre este transtorno, frequentemente desafiador em todos os aspectos envolvidos, é especialmente importante para pacientes, neurologistas e pesquisadores.

Considerando a elevada prevalência de DM em pacientes com PEH, principalmente nas formas de segregação autossômica recessiva, entendemos ser relevante uma revisão sistemática a respeito do tema. A distinção das PEH que manifestam DM, bem como suas relações com aspectos genéticos e de neuroimagem, é clinicamente útil, mas nem sempre é encontrada em estudos de correlação de genótipo-fenótipo. Em nossa busca primária nas bases de dados, utilizando os termos “*Movement Disorders*” as *manifestations of “Hereditary Spastic Paraplegias”* e “*Movement Disorders*” OR “*Extrapyramidal Syndrome*” AND “*Hereditary Spastic Paraplegias*”, nenhum estudo de revisão, ou que se adequasse aos nossos critérios de inclusão, foi encontrado, tornando essa provavelmente a primeira revisão sistemática que descreve, primariamente, DM como manifestações das PEH.

No ano de 2019, no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais do HCRP-USP, nos deparamos com um caso de parkinsonismo responsivo à levodopa, sem sinais piramidais, com afinamento do corpo caloso e “sinal das orelhas do lince”, associado ao genótipo *SPG15*.<sup>64</sup> Tal apresentação chamou atenção para a diversidade etiológica envolvida nos DM, e enfatizou a importância de colocar as PEH como possibilidade diagnóstica em determinados casos atípicos. Dificilmente pensaríamos inicialmente nesta etiologia para o parkinsonismo do paciente. O diagnóstico foi realizado pelo serviço de neurogenética do HCRP-USP, e foi guiado pelo histórico de dificuldades motoras na infância, principalmente de marcha, associado ao afinamento do corpo caloso.

Este trabalho, portanto, visa revisar sistematicamente as principais PEH que se apresentam com DM, agrupando-as de acordo com o padrão de movimento anormal predominante. Além disso, objetiva produzir uma análise mais consistente deste subgrupo.

O benefício deste estudo inclui obter conclusões a respeito de possíveis sobreposições fenotípicas e genotípicas entre as PEH, além de reforçar a importância desta condição no diagnóstico diferencial de determinados DM de apresentação atípica. Considerando as limitações sobre o conhecimento em questão, em que muitos casos permanecem sem a suspeita diagnóstica, consolidar este conhecimento, indubitavelmente, auxiliará na condução da investigação molecular de fenótipos clínicos que correlacionam DM e determinadas mutações para PEH, como por exemplo *SPG15* e parkinsonismo. Devido ao potencial benefício terapêutico, já consolidado no tratamento de parkinsonismo, tremor, distonia, coreia, mioclonia e tique, entendemos ser fundamental identificar de forma precoce os DM nas PEH, objetivando maior conforto e melhor qualidade de vida ao paciente. Esta revisão também tem o propósito de entrever diferentes DM produzidos por mutações em um mesmo gene, discutindo possível predileção fisiopatológica por regiões dos gânglios da base e suas conexões.

Tratando-se de uma das doenças de maior variabilidade clínica e genética que se tem conhecimento, com manifestações frequentemente mais complexas do que o nome sugere, consideramos ser importante novas formas de classificações semiológicas, afim de prover maior possibilidade diagnóstica e integralização do conhecimento. Nosso foco estará particularmente voltado a diminuir as fronteiras existentes entre as formas complexas da doença e as formas atípicas de DM. Nosso objetivo final é ajudar os neurologistas a reconhecer e gerenciar adequadamente os pacientes com DM e PEH.

## 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL DO ESTUDO

- 1) Realizar uma Revisão Sistemática sobre os distúrbios do movimento descritos na literatura associados ao diagnóstico de paraplegia espástica hereditária (PEH)

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO

- 1) Descrever os tipos de distúrbios do movimento relatados em pacientes com PEH e suas características clínicas
- 2) Verificar se há um padrão de apresentação de distúrbios do movimento de acordo com o tipo específico de PEH
- 3) Verificar se os distúrbios do movimento podem ser manifestação isolada de PEH, e a importância das PEH no diagnóstico diferencial de determinados DM de apresentação atípica
- 4) Verificar a descrição sobre a eficácia de terapias dirigidas aos distúrbios do movimento em pacientes com PEH
- 5) Verificar relações entre os distúrbios do movimento e aspectos de neuroimagem sugestivos das PEH

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Realizamos uma pesquisa sistemática na literatura publicada nos cinco grandes bancos de dados eletrônicos, PubMed, Embase, Scopus, SciELO e LILACS, que foram acessados entre setembro/2020 e janeiro/2021. Os termos de pesquisa utilizados foram: “*Movement Disorders*” ou “*chorea*” ou “*dystonia*” ou “*myoclonus*” ou “*tremor*” ou “*parkinsonism*” ou “*dyskinesia*” ou “*tics*”, combinados com “*Hereditary Spastic Paraplegia*” ou “*Hereditary Motor Sensory Neuropathy*”, utilizando suas respectivas variações de acordo com os termos *MeSH*, *DECs* e *Emtree*. Os *strings* de busca foram, então, para PubMed, Scopus, SciELO e LILACS: (“*Movement disorders*” OR “*chorea*” OR “*dystonia*” OR “*myoclonus*” OR “*tremor*” OR “*parkinsonism*” OR “*Dyskinesia*” OR “*tics*”) AND (“*Hereditary Spastic Paraplegia*”). E para a Embase, foram utilizados: (“*Movement disorders*” OR “*chorea*” OR “*dystonia*” OR “*myoclonus*” OR “*tremor*” OR “*parkinsonism*” OR “*Dyskinesia*” OR “*tics*”) AND (“*Hereditary Spastic Paraplegia*” OR “*Hereditary Motor Sensory Neuropathy*”).

Os limites de pesquisa foram definidos para incluir apenas artigos em inglês, publicados em periódicos revisados por pares, durante qualquer período. Incluímos estudos de relato de caso, relato de séries de casos, artigos de revisão e estudos observacionais que descrevem as PEH que se manifestaram com DM, sendo estes, coreia, distonia, mioclonia, tremor, parkinsonismo, discinesia ou tiques. Estudos que demonstraram PEH com ataxia, mas sem outro distúrbio do movimento, foram excluídos devido ser uma entidade já bem reconhecida, associada a variados tipos genéticos de PEH.

Para gerenciamento das referências, seleção inicial dos artigos e eliminação das duplicatas, foi utilizado o software “StArt” (State of the Art through Systematic Review), uma ferramenta para suporte à Revisão Sistemática.<sup>87</sup> Após a triagem inicial e eliminação de duplicatas, para determinar quais artigos atenderam aos critérios de inclusão, dois pesquisadores independentes (F.M. e V.T.) analisaram inicialmente o título dos estudos. Se ainda não estava claro, os resumos foram analisados minuciosamente. Os títulos e resumos tinham que obrigatoriamente descrever algum tipo de DM para que o trabalho fosse incluso. Finalmente, se alguma incerteza permanecesse, o texto completo do estudo era analisado. Em série de casos ou trabalhos no qual mais de 5 casos estavam sendo descritos, também foi lido o artigo



inteiro. Baseado nos critérios de exclusão estabelecidos, estudos que descreveram PEH sem DM, estudos que demonstram PEH com ataxia mas sem outro distúrbio do movimento e estudos com ausência de dados genéticos, foram excluídos. Estudos que não atenderam os critérios de inclusão, também foram excluídos. A inclusão foi baseada no acordo entre os dois revisores, e não houve casos de não consenso, sendo incluídos todos os artigos concordantes entre os dois revisores e também os discordantes de cada revisor, uma vez que todos atenderam aos critérios estabelecidos.

### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Estudos ou artigos que descrevam as PEHs que se manifestam com coreia, distonia, mioclonia, tremor, parkinsonismo, discinesia ou tiques
- b) Diagnóstico molecular confirmado

### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Estudos que descrevam PEH sem DM
- b) Estudos que demonstram PEH com ataxia, mas sem outro distúrbio do movimento
- c) Ausência de dados genéticos

### 3.4 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

Todos os estudos incluídos nesta Revisão Sistemática foram selecionados por fornecer uma descrição de forma concisa sobre PEH que se manifestam com DM. A busca poderá ser complementada pelo rastreamento de publicações pertinentes ao tema, e por citações nas referências dos estudos incluídos nesta revisão.

A coleta de dados foi realizada independentemente pelos dois revisores, sendo descritos em uma planilha de Excel, classificando-os em subgrupos. Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados: nome do autor, ano de publicação, genes mutados, padrão de herança, idade de início dos sintomas, idade quando examinado, gênero, sintoma inicial, DM (coreia, distonia, mioclonia, tremor, parkinsonismo, discinesia e tiques), outras manifestações neurológicas, achados clínicos, anormalidades no exame de imagem e eletrofisiológico e resposta terapêutica à levodopa. Houve controle de viés nos dados coletados para não haver sobreposição de resultados (ex.: casos apresentados tanto em revisões quanto em estudos originais).

## 4 RESULTADOS

A busca em todas as bases de dados selecionadas resultou em um número inicial 1714 artigos. Sendo, 437 artigos no PubMed, 380 artigos na Embase e 897 artigos na Scopus. Nenhum artigo foi encontrado na SciELO e LILACS.

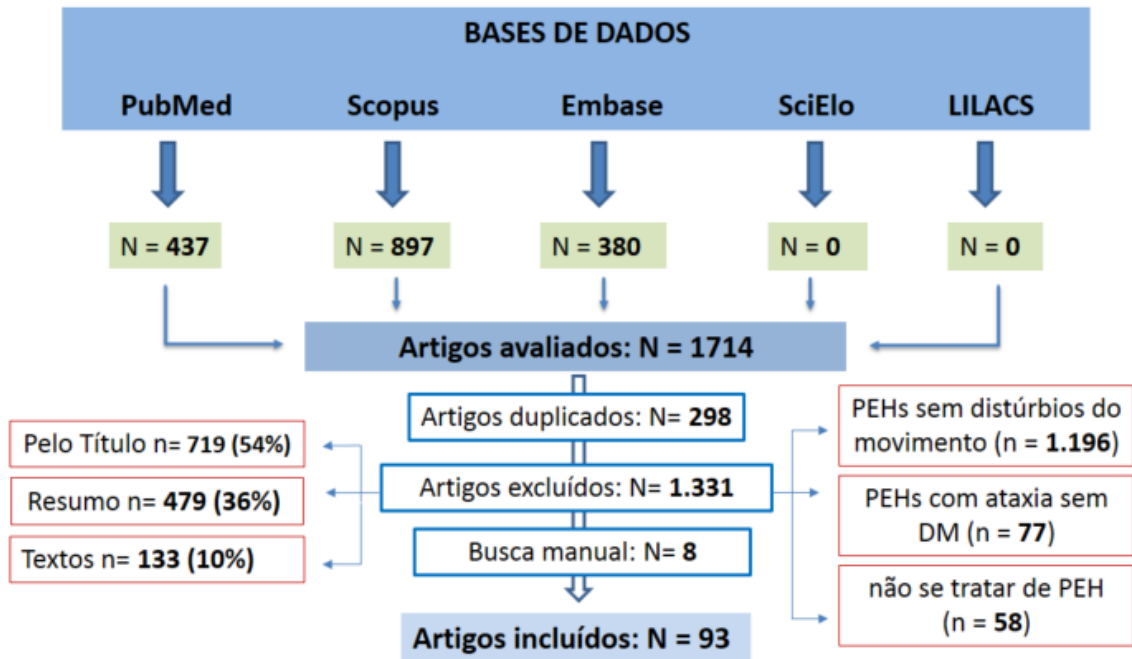


Tabela 1: Resumo da pesquisa bibliográfica sistematizada

	Avaliadores	
	FM	VT
<b>Referências</b>		
Identificadas	1714	1714
Duplicadas	298	298
Aceitas	73	62
Concordantes	50	50
Discordantes	23	12
TOTAL	85	85
Busca manual pelas referencias	8	0
	93	93
TOTAL		
Rejeitadas	1343	1354

Foram excluídas 298 publicações por serem resultados duplicados em nossa busca nos bancos de dados. Seguindo os critérios de exclusão, removemos 1.331 artigos no total, sendo 719 (54%) pelo título, 479 (36%) pelo resumo, e 133 (10%) pela leitura de textos completos. A maioria deles não era elegível por se tratar de PEH sem

DM (n = 1.196), outros por descreverem PEH com ataxia sem outro distúrbio do movimento (n = 77), e por não tratar especificamente de PEH (n = 58). Uma busca subsequente na lista de referências desses estudos também levou ao acréscimo de 8 artigos em nossos registros. Como resultado, finalmente selecionamos 93 estudos originais que se encaixavam em nossos critérios de inclusão, e que analisamos criticamente nesta revisão.

#### 4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM PEH E DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Os 93 estudos analisados descreveram 150 casos de pacientes com PEH em que algum DM fazia parte do fenótipo clínico, caracterizando assim formas complexas da doença segundo a classificação de Harding (Anexo 2).<sup>16</sup> As características gerais dos pacientes com PEH com descrição de DM no seu quadro clínico estão apresentadas na Tabela.

Tabela 2: Características gerais dos pacientes com PEH com descrição de DM no seu quadro clínico

Número total de casos descritos com DM	150
Idade de início dos sintomas (mínima-máxima)	0-59 anos
Distribuição dos casos segundo o sexo	
Sexo masculino	74 (49,3%)
Sexo feminino	63 (42%)
Sexo não descrito	13 (8,6%)
Distribuição dos casos de acordo com a herança da doença	
Autossômica Dominante	14 (9,3%)
AR	128 (85,3%)
Ligados ao X	8 (5,3%)
Indeterminada	0 (0%)
Manifestação clínica inicial dos pacientes com DM	
Alterações da marcha	48 (32%)
Distúrbio do movimento	29 (19,3%)
Indefinido	56 (37,3%)
Outras	49 (32,6%)

A idade de início dos sintomas variou amplamente entre o primeiro mês de vida até os 59 anos de idade. A maioria dos casos descritos eram do sexo masculino (49,3%), e em 13 casos (8,6%) não estava descrito o sexo do paciente.

Atendo-se à classificação do padrão de herança da doença, a imensa maioria dos casos apresentava herança autossômica recessiva (85,3%) e não foi registrado nenhum caso de herança mitocondrial.

Os sintomas iniciais em cerca de 1/3 desses pacientes (48 pacientes - 32%) foram distúrbios da marcha, que inclui: alterações relacionadas à rigidez e espasticidade dos membros inferiores, lentificação da marcha e alterações no equilíbrio. Em alguns artigos, não foi possível definir com clareza qual disfunção ou sintoma estaria comprometendo a deambulação dos pacientes, já que o problema era descrito genericamente como “dificuldade de marcha”. Em 56 casos (37%) não havia descrição disponível que mencionasse os sintomas iniciais. Desconsiderando os casos em que não haviam dados suficientes, ainda assim, 49 casos (33%) se iniciaram com manifestações que não envolviam um distúrbio da marcha. Surpreendentemente, 29 casos (19,3%) descritos manifestaram DM como sintoma inicial relacionado à PEH. Em termos gerais, em 1/3 dos pacientes a manifestação inicial era alteração da marcha e em outro 1/3 as manifestações iniciais eram distintas, e não envolviam a presença distúrbio da marcha. Um DM foi a apresentação inicial em 1/5 dos pacientes.

Podemos dizer que os principais tipos de DM foram relatados como parte do espectro fenotípico das PEH, com alguns casos envolvendo mais de um tipo de DM no mesmo indivíduo. Não houve descrição da presença de tiques em nenhum dos casos de PEH.

Tabela 3: Características dos DM no fenótipo clínico relacionado às PEH

	N (%)
<b>Distonia</b>	53 (35%)
Focal em membros	5 (9,4%)
Oromandibular	4 (7,5%)
Facial	8 (15%)
Laríngea	2 (3,7%)
Lingual	2 (3,7%)
Cervical	9 (16,9%)
Dopa responsiva	5 (9,4%)
Induzida por exercício	1 (1,8%)
Outros	17 (32%)
<b>Tremor</b>	50 (33%)
Tremor postural	13 (26%)
Tremor de intenção	15 (30%)
Tremor de repouso	3 (6%)
Tremor ortostático	3 (6%)
Tarefa específica	1 (2%)
Distônico	8 (16%)
Cefálico	3 (6%)
Outros	4 (8%)
<b>Parkinsonismo</b>	38 (25%)
Rígido-acinético	11 (28,9%)
Tremulante	17 (44,7%)
Não especificado	10 (26,3%)
<b>Discinesia</b>	18 (12%)
Facial ou orofacial	5 (27,7%)
Oromandibular	3 (16,6%)
Buco-lingual	2 (11,1%)
Corporal	3 (16,6%)
Paroxística	5 (27,7%)
<b>Coreia/etose</b>	8 (5,3%)
<b>Mioclonia</b>	5 (3,3%)

O principal tipo genético correlacionado à apresentação com DM foi a *SPG11*, com 31/150 casos (20,6%), seguida pela *SPG15* com 10 casos (6,6%), *SPG7* e *SPG22* com 9 casos (6%) cada uma.

Tabela 4: Tipo de DM e tipo genético de PEH que manifestou o sintoma

Tipo de distúrbio do movimento	Tipo genético de PEH
Distonia	<i>SPG6, SPG7, SPG11, SPG15, SPG22, SPG26, SPG35, SPG43, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG53, SPG54, SPG56, SPG58, SPG64, SPG75, SPG76, SPG 78, SPOAN (Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy Syndrome)</i>
Tremor	<i>SPG4, SPG6, SPG7 SPG9B, SPG10, SPG11, SPG15, SPG20, SPG22, SPG26, SPG27, SPG31, SPG44, SPG46, SPG54, SPG58, SPG67, SPG72, SPG75, SPG76, SPG 78</i>
Parkinsonismo	<i>SPG7, SPG10, SPG11, SPG15, SPG39, SPG43, SPG48, SPG78</i>
Discinesia	<i>SPG11, SPG15, SPG20, SPG21, SPG22, SPG26, SPG35, SPG46, SPG78</i>
Coreia/etose	<i>SPG10, SPG20, SPG21, SPG22</i>
Mioclonia	<i>SPG4, SPG7, SPG10, SPG35, SPG48, SPOAN (Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy Syndrome)</i>

Distonia foi o principal DM associado às PEH em nossa revisão, presente em 53 casos (35%), representados principalmente por *SPG11* (11 casos) e *SPG35* (8 casos). Diversas formas e locais de manifestação foram descritos, como: distonia focal em membros, oromandibular, facial, lingual, laríngea, cervical e generalizada. Houve 1 caso de distonia induzida por exercício físico correlacionada à *SPG56*. Não houve descrição de blefaroespasmos dentre os casos. A grande maioria das distonias se manifestou entre os 20 e os 40 anos de idade, e na maioria dos casos estava distribuída na metade superior do corpo. Foram descritos 5 casos de distonia em membros com resposta positiva à terapia dopaminérgica. Foram 3 casos de *SPG11* em que a distonia se apresentou aos 8 anos, 20 anos e 25 anos de idade; 1 caso de *SPG35* em que a distonia se apresentou aos 31 anos e 1 caso *SPG56* em que a distonia se apresentou aos 11 anos de idade. Foram também descritos 3 casos de distonia em que foram realizados exames de neuroimagem funcional com marcador de terminais dopaminérgicos  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT, e em 2 casos foi observada redução na captação dos marcadores, sendo que em 1 desses casos a distonia era responsiva à terapia dopaminérgica.

50 casos (33%) manifestaram tremor, incluindo tremor postural, de repouso e cinético. Os principais tipos genéticos foram *SPG11* (8 casos) e *SPG15* (6 casos). A idade de início dos tremores variou amplamente, do primeiro ano de vida aos 69 anos. Foram descritos 3 casos de tremor ortostático, todos do sexo feminino, sendo 2 casos

de *SPG31* com idade de início aos 59 anos nos dois pacientes, e 1 caso de *SPG15* com início dos tremores aos 30 anos. Em 2 desses casos foi utilizada levodopa para o tratamento, sendo que o caso *SPG15* apresentou boa resposta ao tratamento. Houve 1 caso de *SPG11* que manifestou tremor tarefa específica da escrita aos 14 anos. A seguir foram descritos: 3 casos de tremor de repouso na ausência de parkinsonismo (*SPG9B*, *SPG15* e *SPG20*), 3 casos de tremor cefálico (2 casos de *SPG54*, e 1 caso de *SPG46*), e 8 casos de tremor distônico. Em 31 casos, havia somente uma descrição simples mencionando o termo tremor, tremor postural ou tremor de intenção. Somente nos casos de tremor ortostático e em 1 caso de tremor de intenção (*SPG15*) havia descrição sobre tentativa de tratamento para o tremor, todos utilizando levodopa. O caso de tremor de intenção correlacionado ao *SPG15* apresentou boa resposta ao uso de levodopa. Nenhum artigo citou tremor essencial como manifestação associada a PEH, e não houve descrição compatível com diagnóstico de tremor fisiológico exacerbado, seja por uso de medicamentos ou outros gatilhos.

Parkinsonismo esteve presente em 38 casos (25%), sendo a forma tremulante em 17 casos e rígido-acinética em 11 casos. Em 10 casos não houve descrição sobre a forma do parkinsonismo. Apenas em 10 casos citaram assimetria do parkinsonismo, todos na forma tremulante, envolvendo 6 casos de *SPG11*, 3 casos de *SPG15* e 1 caso de *SPG48*. Em 10 casos havia somente a descrição de parkinsonismo sem detalhar o tipo ou forma. A idade de início do parkinsonismo foi citada somente em 3 casos, dois *SPG11* que iniciaram com os sintomas aos 12 e aos 19 anos de idade, e um caso de *SPG15* que se manifestou aos 10 anos de idade. A principal forma de PEH correlacionada à parkinsonismo foi *SPG11*, responsável por 17 dos 38 casos. A terapia com levodopa foi prescrita em 17 (45%) dos 38 casos descritos com parkinsonismo, sendo que 9 casos (53%) tiveram boa resposta à terapia dopaminérgica (3 casos *SPG11*, 3 casos *SPG15*, 1 caso de *SPG7*, 1 caso *SPG39*, 1 caso *SPG78*), e outros 8 casos (47%) não obtiveram resposta ao uso da medicação. Em 4 casos de parkinsonismo os pacientes desenvolveram discinesias induzidas pela levodopa, sendo 2 casos de *SPG11*, 1 caso *SPG15* e 1 caso *SPG7*. Entre os 9 casos que obtiveram boa resposta à levodopa, 8 deles (88%) eram parkinsonismos de início precoce, com idade de início dos sintomas variando entre 11 e 32 anos de idade. Entre os 9 casos sem resposta à levodopa, 6 eram casos (66%) de parkinsonismo com início após os 40 anos de idade. Exames com marcadores de terminais dopaminérgicos do

tipo  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT ou  $^{123}\text{I}$ -ioflupane SPECT, foram realizados em 16 casos (42%) de parkinsonismo. Todos exames evidenciaram redução na captação na região do corpo estriado de forma simétrica ou assimétrica. Sete desses casos (44%) eram responsivos à terapia dopaminérgica, incluindo os 4 casos que desenvolveram discinesia ao uso da levodopa. Sete casos (44%) não responderam ao uso de levodopa, e em 2 casos (12%) não houve tentativa de uso da medicação.

Discinesia foi descrito como forma de apresentação do DM em 18 casos (12%). Sendo 5 casos (27%) descritos como de discinesia facial ou orofacial, 3 casos (16%) de discinesia oromandibular, 2 casos (11%) de discinesia buco-lingual e 3 casos (16%) de discinesia corporal. Foram descritos outros 4 casos (22%) como discinesia paroxística, e 1 caso (5%) como discinesia paroxística cinesiogênica, todos esses casos com idade inferior aos 8 anos. A idade da amostra total variou entre 4 e 62 anos.

Ademais, foram descritos 8 (5,3%) casos de coreia, sendo que 6 (75%) destes manifestavam movimentos atetoides, não correlacionados ao uso de medicamentos. No total, foram 3 casos de *SPG22*, 3 casos de *SPG21*, 1 caso de *SPG10* e 1 caso de *SPG20*, com idades variando entre os 5 e 62 anos. Nenhum deles foi testado para a mutação que causa a doença de Huntington.

Foram descritos 5 casos (3,3%) de mioclonia não epiléptica, envolvendo os tipos genéticos: *SPG4*, *SPG7*, *SPG35*, *SPG48* e *SPOAN* (“paraplegia espástica, atrofia óptica e neuropatia”), com idades variando entre 5 e 38 anos.

Em uma análise geral, em 29 (20%) dos 150 casos descritos de DM foi utilizada a terapia com levodopa, com boa resposta terapêutica em 16 casos (55%). Além dos 9 casos de parkinsonismo com resposta satisfatória, 5 casos distonia, 1 caso de tremor de ação e 1 caso de tremor ortostático apresentaram melhora dos sintomas com o uso dos medicamentos. Em 13 casos (45%) não houve resposta ao uso da levodopa, sendo 6 casos de *SPG11* manifestando parkinsonismo, 2 casos de *SPG78* com parkinsonismo, 4 casos de distonia em membros (*SPG7*, *SPG11*, *SPG35*, *SPG56*) e um caso de *SPG31* manifestando tremor ortostático. Para a maioria dos casos de parkinsonismo, ou seja, em 20 (53%) dos 38 casos descritos, a levodopa não foi uma opção terapêutica descrita como implementada. Os detalhes dos casos que utilizaram terapia com levodopa estão descritos na Tabela.



Tabela 5: Casos de PEH que utilizaram terapia com levodopa

Casos com boa resposta ao uso de levodopa

<b>Parkinsonismo</b>		
	SPG11	3
	SPG15	3
	SPG7	1
	SPG39	1
	SPG78	1
	<b>Total</b>	<b>9</b>
<b>Distonia</b>		
	SPG11	3
	SPG35	1
	SPG56	1
	<b>Total</b>	<b>5</b>
<b>Tremor ortostático</b>		
	SPG15	1
<b>Tremor de intenção</b>		
	SPG15	1
	<b>TOTAL</b>	<b>16</b>
Casos sem resposta ao uso de levodopa		
<b>Parkinsonismo</b>		
	SPG11	6
	SPG78	2
	<b>Total</b>	<b>8</b>
<b>Distonia</b>		
	SPG7	1
	SPG11	1
	SPG35	1
	SPG56	1
	<b>Total</b>	<b>4</b>
<b>Tremor ortostático</b>		
	SPG31	1
	<b>TOTAL</b>	<b>13</b>
Casos de parkinsonismo tratados com levodopa que desenvolveram discinesias		
	SPG11	2
	SPG15	1
	SPG7	1
	<b>TOTAL</b>	<b>4</b>

Todos os 150 casos relatados manifestaram sintomas neurológicos adicionais além dos DM. No entanto, alguns casos citaram apenas disfunções neurológicas sutis, como sinais de espasticidade leve nos membros inferiores, nistagmo ou hipopalestesia como sintoma adicional.

Cabe destacar que 7 pacientes (4,6%) com DM não manifestaram paraparesia espástica, ou, sinais piramidais em membros inferiores com parte do espectro fenotípico, sendo, 2 casos de *SPG4* (mioclonia e tremor), e outros 5 casos envolvendo *SPG7* (parkinsonismo), *SPG10* (mioclonia e coreia), *SPG22* (distonia), *SPG64* (distonia) e *SPG75* (tremor).

Achados clínicos ou disfunções não neurológicas foram descritas em 53 casos (35,3%), incluindo variavelmente sintomas relacionados à acometimento oftalmológico, disfunções do trato urinário, alterações autonômicas, ventilatórias, otológicas, endocrinológicas, gastroenterologias, hematológicas, psiquiátricas e dismorfia.

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E CLÍNICAS DOS DM COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DAS PEH

Entre os 87 tipos genéticos descritos na literatura médica até o momento como causa de PEH, a análise da literatura descreveu o quadro clínico envolvendo DM em 32 deles (Tabela 6).

Tabela 6: Características genéticas dos pacientes com PEH com descrição de DM compondo quadro clínico. Padrão de herança e subtipos genéticos com DM

Herança	Número de tipos genéticos	
AD	5	<i>SPG4, SPG6, SPG9B, SPG10, SPG31</i>
AR	25	<i>SPG7, SPG11, SPG15, SPG20, SPG21, SPG26, SPG27, SPG35, SPG39, SPG43, SPG44, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG53, SPG54, SPG56, SPG58, SPG64, SPG67, SPG75, SPG76, SPG 78, SPOAN (Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy Syndrome)</i>
AD ou AR	1	<i>SPG72</i>
Ligados ao X	1	<i>SPG22</i>
TOTAL	32	Número de tipos genéticos com descrição de DM no quadro clínico

Os 29 casos que manifestaram DM como primeiro sintoma da PEH foram associados a 14 tipos genéticos diferentes de PEH (Tabela 7).

Tabela 7: Tipos genéticos dos casos que manifestaram DM como sintoma inicial

	Número	
<i>SPG4</i>	1	1 caso com mioclonia
<i>SPG10</i>	2	1 caso com tremor de intenção 1 caso com mioclonia
<i>SPG11</i>	7	2 casos com parkinsonismo 2 casos com tremor postural 1 caso com distonia 1 caso com tremor de repouso 1 caso com tremor tarefa específica
<i>SPG15</i>	3	2 casos com parkinsonismo 1 caso com tremor postural
<i>SPG22</i>	1	1 caso com tremor postural
<i>SPG31</i>	2	2 casos com tremor ortostático
<i>SPG43</i>	4	4 casos com distonia
<i>SPG44</i>	1	1 caso com tremor postural
<i>SPG48</i>	1	1 caso com bradicinesia
<i>SPG58</i>	3	3 casos com tremor postural
<i>SPG67</i>	1	1 caso com tremor postural
<i>SPG72</i>	1	1 caso com discinesia em membros inferiores
<i>SPG75</i>	1	1 caso com distonia
<i>SPG76</i>	1	1 caso com parkinsonismo
Total	29	casos

Os tipos de DM descritos como forma inicial de apresentação clínica das PEH estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Distúrbios do movimento descritos como manifestação inicial das PEH

Distúrbios do movimento	Número (%)
Mioclonia	2 (6,8%)
Discinesia em membros inferiores	1 (3,4%)
Distonia	6 (20,6%)
Parkinsonismo	5 (17,2%)
Bradicinesia	1 (3,4%)
Tremor postural	9 (31 %)
Tremor de repouso	1 (3,4%)
Tremor tarefa específica	1 (3,4%)
Tremos ortostático	2 (6,8%)
Tremor de intenção	1 (3,4%)
Total	29 (100%)

### 4.3 ACHADOS DE NEUROIMAGEM

Afinamento do corpo caloso foi demonstrado em 48 (44%) dos 109 pacientes que realizaram exames de neuroimagem, incluindo casos de *SPG11*, *SPG15*, *SPG35*, *SPG46*, *SPG47*, *SPG48*, *SPG49*, *SPG54*, *SPG56*, *SPG67* e *SPG75*. 46 casos (42%) revelaram achados relacionados à desmielinização da substância branca encefálica, demonstrado como hipersinal nas ponderações em T2 na ressonância magnética (RM) do encéfalo, se destacando o “sinal das orelhas do lince” em 10 casos (9%) envolvendo *SPG11*, *SPG15*, *SPG48*, *SPG54* e *SPG78*. Hipointensidade em globo pálido em T2, bilateral e simétrica, consistente com deposição de ferro, foi demonstrado em 10 casos (9%), associados à *SPG35* e *SPG43*. Outros achados foram atrofia cortical ou cerebelar, hidrocefalia, leucoencefalopatia e atrofia de nervos ópticos. 22 casos (20%) tiveram a RM do encéfalo dentro da normalidade. Em 41 (27%) dos 150 casos não havia dados disponíveis ou menção de terem realizado exame de imagem do encéfalo.

19 casos (13%) presentes nesta revisão realizaram exame de imagem de perfusão com marcadores dopaminérgicos, sendo que destes, 18 casos (95%) demonstraram redução na captação de marcadores dopaminérgicos em regiões do corpo estriado, através do  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT e  $^{123}\text{I}$ -ioflupane SPECT. Foram descritos casos de *SPG7*, *SPG11*, *SPG15* e *SPG39*, sendo que 16 destes manifestaram parkinsonismo, 1 distonia e 1 distonia responsiva à dopamina. Somente 1 (5%) caso dos que realizaram exame de perfusão com marcador dopaminérgico demonstrou exame dentro da normalidade. Este foi um caso de *SPG35*, que manifestou hipomimia, rigidez assimétrica em membros e distonia. Os detalhes relacionados aos achados de neuroimagem estão na Tabela a seguir.

Tabela 9: Achados de neuroimagem. Principais achados de ressonância magnética nos casos de PEH com DM

	Número
Afinamento do corpo caloso	48
Desmielinização da substância branca encefálica / hiperintensidade de sinal em T2	46
“Sinal das orelhas do lince”	10
Hipointensidade em globo pálido em T2 / deposição de ferro em globo pálido	10
<b>NÚMERO TOTAL DE CASOS QUE REALIZARAM O EXAME</b>	<b>109*</b>

\*Alguns casos com mais de 1 alteração

Tabela 10: Achados de neuroimagem. Principais achados de SPECT com marcadores para terminais dopaminérgicos, nos casos de PEH com DM

	Número
Com sinais de denervação dopaminérgica estriatal	18
Sem sinais de denervação dopaminérgica estriatal	1
<b>NÚMERO TOTAL DE CASOS QUE REALIZARAM O EXAME</b>	<b>19</b>

Tabela 11: Casos descritos que realizaram RM do encéfalo ou SPECT

Achados na Ressonância Magnética	N	Subtipo genético de PEH
Afinamento do corpo caloso	48	<i>SPG11, SPG15, SPG35, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG54, SPG56, SPG67, SPG75</i>
Desmielinização da substância branca encefálica / hiperintensidade de sinal em T2	46	<i>SPG7, SPG10, SPG11, SPG15, SPG20, SPG26, SPG35, SPG46, SPG47, SPG48, SPG54, SPG56, SPG58, SPG75</i>
“Sinal das orelhas do lince”	10	<i>SPG11, SPG15, SPG48, SPG54, SPG78</i>
Hipointensidade em globo pálido em T2 / deposição de ferro em globo pálido	10	<i>SPG35, SPG43</i>
Número total	109	
Achados no SPECT	N	Subtipo genético de PEH
SPECT alterado	18	<i>SPG7, SPG11, SPG15, SPG39</i>
SPECT normal	1	<i>SPG35</i>
Número total	19	

Afinamento do corpo caloso, “sinal das orelhas do lince” e alterações no [99mTc] TRODAT-1 SPECT presentes em um caso de *SPG15* e parkinsonismo incluso nesta revisão, são demonstrados na figura.<sup>36</sup>

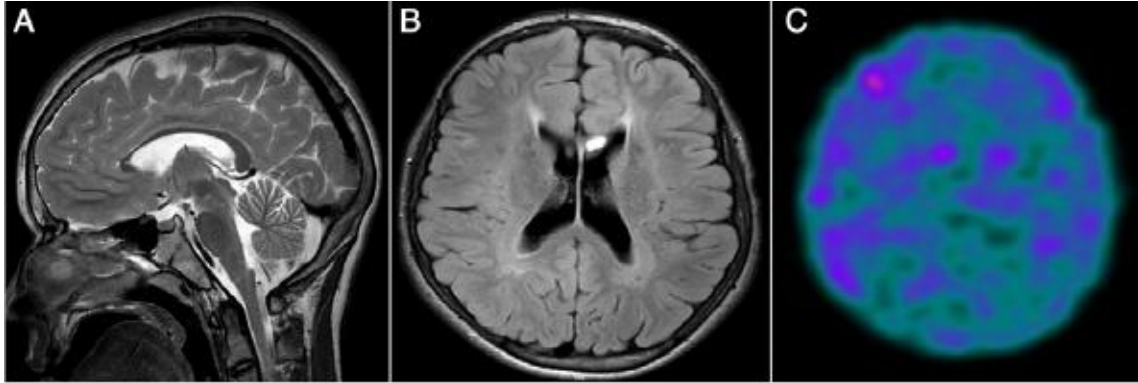


Figura 10: (A) RM do encéfalo ponderada em T2 sagital mostrando afinamento acentuado do corpo caloso. (B) RM do encéfalo FLAIR axial mostrando hipersinal em substância branca periventricular anterior, “sinal das orelhas do lince”. (C) [99mTc] TRODAT-1 SPECT mostrando níveis de transportadores dopaminérgicos marcadamente reduzidos em regiões do corpo estriado. Modificado de Araujo et al.

No ANEXO 3 descrevemos brevemente as PEH que podem manifestar DM em seus fenótipos.

## 5 DISCUSSÃO

Nossa revisão analisou artigos que foram publicados na literatura entre os anos de 2003 e 2020, refletindo o período no qual houve avanços na medicina genética, com novas técnicas disponíveis que permitiram realizar o diagnóstico molecular específico.<sup>22,23,24</sup> Isso foi importante inclusive para permitir o diagnóstico de casos de PEH na forma complexa. Conseguimos encontrar a descrição clínica de 150 casos de PEH com DM presentes como provável manifestação fenotípica da doença.

Pudemos observar que a imensa maioria dos casos descritos eram formas de PEH com herança autossômica recessiva (85% dos casos), corroborando a tendência em quase sempre, casos de PEH complexa têm esse tipo de herança.<sup>20,21</sup>

Verificamos que os DM podem ser manifestação clínica de 32 (36%) dos 87 tipos genéticos descritos na literatura médica até o momento como causa de PEH. Isso coloca a disfunção do sistema extrapiramidal como um achado relevante e esperado em uma fatia considerável das PEH. A *SPG11*, *SPG15* e *SPG7* foram os tipos genéticos com maior representação de casos nesta revisão, condizendo com a epidemiologia geral das PEH-AR complexas.<sup>20,32,37</sup> A *SPG11* foi o principal tipo genético correlacionado aos DM, correspondendo a 1/5 dos casos presentes nesta revisão, envolvendo manifestações como distonia, parkinsonismo, tremor e discinesia. Também foi o tipo genético com maior número de casos em que os sintomas iniciais foram algum DM, sugerindo uma forte predisposição para envolvimento patológico do sistema extrapiramidal nesse tipo específico de PEH. Dessa forma, a presença de DM no fenótipo de casos suspeitos de PEH pode sugerir maior probabilidade para positividade no teste molecular para *SPG11*, sobretudo em apresentações envolvendo distonia, parkinsonismo, tremor e discinesia.

Uma observação cuidadosa e identificação correta do quadro clínico espástico associado à fenomenologia do distúrbio do movimento é crucial para melhor direcionar o teste molecular. A seleção de pacientes associada ao rigor na interpretação de variantes e genótipos detectados interferem diretamente no rendimento diagnóstico.<sup>88,89</sup> Muitas vezes, guardada à complexidade de cada caso, para chegar ao diagnóstico é necessário indicar um teste genético de sequenciamento de nova geração (*NGS*), incluindo o sequenciamento direcionado (painéis ou listas de genes para diagnóstico clínico proposto), sequenciamento do exoma completo (*WES*) e/ou sequenciamento do genoma inteiro (*WGS*).<sup>88,89,90</sup> Essa abordagem aumenta

consideravelmente a taxa geral de diagnóstico.<sup>88</sup> Dentro desse contexto, é importante que neurologistas estejam familiarizados com os principais fenótipos que associam PEH e DM, buscando a melhor solução diagnóstica custo-efetiva.

A idade de início dos sintomas foi muito variável entre as diferentes formas de apresentação dos DM, e variou entre o primeiro mês de vida até os 59 anos de idade, confirmando ser essa, uma doença a ser suspeitada em qualquer faixa etária.

Posteriormente ao quadro epidemiológico e classificação genética, é de fundamental importância descrever os achados neurológicos e clínicos dos pacientes descritos nos trabalhos inclusos nesta revisão, que visam sobretudo, a compreensão das diversas manifestações das PEH. Em 2/3 dos casos os sintomas iniciais não foram distúrbios da marcha. Esse dado explicita a dificuldade diagnóstica em grande parte dos casos de PEH complexa, expandindo as possibilidades etiológicas e tornando ainda mais difícil a suspeita clínica desta patologia, em que, muitas vezes, o termo paraparesia espástica se restringe apenas ao nome da doença. No que compreende o principal motivo de estudo desta revisão, cerca de 1/5 dos casos descritos manifestaram DM como primeiro sintoma relacionado à PEH, chamando atenção para a importância de realizar o exame neurológico completo em todos os casos de DM buscando sinais que poderão auxiliar no diagnóstico sindrômico e etiológico. O fato de que 56 relatos (37%) não mencionaram os sintomas iniciais, deixa uma lacuna literária ao conhecimento desta doença rara, no qual, é de relevância extrema a descrição concisa e completa para maior entendimento da enfermidade, principalmente na sua forma complexa.

É válido ainda ponderar que os principais tipos de DM, exceto tiques, foram relatados como parte do espectro fenotípico que envolve as PEH, com vários casos envolvendo mais de um tipo de DM no mesmo indivíduo, merecendo destaque nos capítulos de DMs dentro do estudo da neurologia, assim como estão presentes as ataxias genéticas e as doenças neurodegenerativas hereditárias com acúmulo de ferro cerebral.

Distonia foi o principal DM associado às PEH. Diversas formas e locais de manifestação foram descritos. Esses achados colocam as PEH como importante diagnóstico diferencial dentre as distonias de origem genética. Concordante com a epidemiologia geral das distonias, a grande maioria dos pacientes manifestaram distonia após os 20 anos de idade com manifestação na metade superior do corpo. Casos de distonia correlacionada à PEH, podem mimetizar outras patologias de difícil



diferenciação por manifestarem em seu espectro uma síndrome de distonia-espasticidade. Dentro deste contexto, os principais diagnósticos diferenciais são paralisia cerebral na forma distônica, distúrbios do neurotransmissor monoamina, síndrome de Lesch-Nyhan, distúrbios relacionados a GNAO1, distúrbios relacionados ao FOXP1, erros inatos do metabolismo do tipo acidúrias orgânicas, deficiência cerebral de creatina e de folato.<sup>91,92</sup> A diferenciação diagnóstica entre esses distúrbios, muitas vezes, pode ser identificada com métodos minimamente invasivos como exame de imagem cerebral, punção lombar e sérica e teste molecular. Buscar uma definição etiológica é importante sobretudo pela possibilidade de alguns desses distúrbios serem tratáveis.<sup>91</sup>

Encontramos 11 casos de distonia que manifestaram também parkinsonismo, o que torna o diagnóstico cada vez mais desafiador. Esses são representados por 4 casos de *SPG43*, 3 casos de *SPG11*, e 1 caso de *SPG7*, *SPG48*, *SPG76* e *SPG78*. Os principais diagnósticos diferenciais dentre causas genéticas de síndromes de distonia-parkinsonismo são doença de Wilson, parkinsonismo associado a parkin, PINK1, DJ-1 (PARK2, 6 e 7), distonia-parkinsonismo ligada ao x/Lubag (DYT3), distonia-parkinsonismo de início precoce (DYT12), Distonia DYT16, síndromes de neurodegeneração com acúmulo de ferro cerebral (NBIA) incluindo PANK2 e PLA2G6 (PARK14), doença de Kufor-Rakeb (PARK9), Neurodegeneração associada a FBXO7 (PARK15) e a síndrome SENDA.<sup>93</sup> Em todas pode haver uma combinação de manifestações distônicas e parkinsonianas, com ampla sobreposição entre as síndromes.

Embora o número de genes comprovados como causa na grande maioria dos casos relatados de distonia-parkinsonismo ainda seja limitado, informações sobre a idade de início, tipo e distribuição de sintomas, etnia, padrão de herança podem ajudar na investigação diagnóstica.<sup>93</sup> Quando associada a complicações envolvendo o trato piramidal, PEH deve ser pensada como diagnóstico diferencial.

Dos 9 casos de distonia que foram implementados terapia com levodopa, 5 casos obtiveram boa resposta, representando mais de 50% da amostra. Mesmo com baixa representatividade em relação ao número total de casos de distonia presentes nesta revisão, esses dados demonstram que essa possibilidade terapêutica deve ser ao menos tentada, sobretudo em casos de distonia relacionada à *SPG11*, *SPG35* e *SPG56*, visando melhor qualidade de vida e independência em uma doença precária de possibilidades farmacológicas. Esses casos devem ser diferenciados de distonia

dopa-responsiva (DDR), que engloba um grupo de distúrbios clinicamente e geneticamente heterogêneos, sendo a doença de Segawa (deficiência autossômica dominante de GTP ciclohidrolase 1) a condição mais comum.<sup>94</sup> Na grande maioria das vezes DDR ocorre devido à deficiência de dopamina ocasionada por um defeito enzimático hereditário na síntese de dopamina.<sup>94</sup> A presença de flutuações de agravamento da distonia, início dos movimentos distônicos em membros inferiores, início na infância e boa resposta à levodopa são características comuns na DDR.<sup>93</sup> Outras condições que podem sobrepor o fenótipo de PEH com manifestação distônica responsiva à levodopa são ataxia espinocerebelar tipo 3 (raro), ataxia telangiectasia, Deficiência de GTP-I, Deficiência de tirosina hidroxilase, Deficiência de sepiapterina redutase, Deficiência de PTP sintase (raro).<sup>94</sup>

Os 2 casos de PEH e distonia que demonstraram redução na captação dos marcadores dopaminérgicos através do <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT podem auxiliar na compreensão fisiopatológica de algumas formas de distonia, envolvendo também a presença de disfunção dopaminérgica pré-sináptica.

Tremor, assim como distonia, foi demonstrado em torno de 1/3 da amostra total, incluindo a maioria das formas conhecidas, expandindo o conhecimento patológico das PEH. Esta variedade de formas de tremor denota acometimento de várias vias fisiopatológicas cerebelares, talâmicas, nigroestriatal e em tronco encefálico, demonstrando mais uma vez a multiplicidade patológica desta doença em seu perreio de acometimento a vários níveis do sistema nervoso central. Na grande maioria dos relatos não foi descrito aspectos semiológicos de relevância como frequência e amplitude do tremor, simetria, local do tremor, sendo que na maioria, 31 casos, havia somente uma descrição simples mencionando apenas tremor, tremor postural ou tremor de intenção. A falta dessa descrição concisa, compromete a análise mais abrangente dos dados, distanciando ainda mais o conhecimento destes subtipos nesta patologia.

Em poucos casos houve o interesse em implementar algum tipo de tratamento visando maior controle do tremor, sendo citado somente a levodopa como opção terapêutica nos casos descritos. Portanto, dados como possível resposta ao tratamento com propranolol, primidona, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam, antiparkinsonianos, toxina botulínica e demais terapias classicamente utilizadas para determinados tipos de tremor, não foram encontrados. É necessário estimular os neurologistas a buscarem maior caracterização semiológica do tremor

visando implementar terapias farmacológicas para alguns casos selecionados. Os dois relatos de *SPG15*, envolvendo boa resposta ao uso de terapia dopaminérgica para tremor ortostático e tremor de intenção reforçam a tentativa de tratamento, como opção plausível a ser oferecida em alguns casos.

Parkinsonismo esteve presente em 1/4 dos casos, sendo representado principalmente por casos de *SPG11*. PEH complexa é reconhecida como uma das principais causas de Síndrome Parkinsoniana-Piramidal (SPP).<sup>95</sup> O fenótipo das SPP é amplamente sobreposto e a diferenciação diagnóstica, sobretudo quando nos casos de PEH complexa, se torna um desafio para o neurologista. Os principais diagnósticos diferenciais da SPP são parkinsonismo genético de início precoce (*PARK1*, *PARK9*, *PARK14*, *PARK15*, *PARK19*), neurodegeneração por acúmulo de ferro cerebral (NBIA), erros inatos do metabolismo (lipofuscinose ceróide, gangliosidose GM1 tipo 3, doença do corpo poliglucosano do adulto, doenças mitocondriais (especialmente síndrome de Leigh), síndrome de deficiência do transportador de dopamina (DTDS), xantomatose cerebrotendinosa (CTX), doença de Gaucher tipo 3 e doença de Niemann Pick tipo C), doença de Wilson e calcificações cerebrais familiares primárias (PFBC).<sup>95</sup>

Dentre os casos de parkinsonismo que foi prescrita a terapia dopaminérgica, observou-se boa resposta em 55%, sendo representados principalmente por casos de *SPG11* e *SPG15*. Tal conhecimento deve encorajar neurologistas a pesquisarem sinais de parkinsonismo ativamente nesses casos, visando o possível benefício terapêutico, levando a melhora da funcionalidade e conseqüentemente da qualidade de vida e independência. É provável que uma porcentagem considerável dos 20 casos de parkinsonismo em que a levodopa não foi opção terapêutica implementada, poderiam se beneficiar do seu uso.

Em 4 dos 9 casos que obtiveram boa resposta com o uso de levodopa os pacientes desenvolveram discinesias e flutuações fármaco induzidas. Essas manifestações foram notoriamente raramente relatadas, no entanto, contribuem para o conhecimento fisiopatológico desta condição nas PEH, denotando disfunção pré-sináptica nigro-estriatal, com grande intensidade de perda neuronal, e o caráter pulsátil da estimulação dopaminérgica de forma fásica e repetitiva, condicionando situação semelhante ao que ocorre na doença de Parkinson. Tal achado expande o conhecimento acerca do parkinsonismo correlacionado às PEH, abrindo maiores

possibilidades futuras para estudos e tratamento, como exemplo, estimulação cerebral profunda e infusão subcutânea contínua de apomorfina em casos selecionados.

Todos os casos de parkinsonismo que realizaram  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT ou  $^{123}\text{I}$ -ioflupane SPECT, 16 casos (42%), evidenciaram redução na captação de marcadores dopaminérgicos em regiões do corpo estriado, isso sugere que o exame de perfusão com marcador dopaminérgico pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial em relação à parkinsonismo medicamentoso e outros tremores, associados a casos selecionados de PEH complexa. Não sabemos se essas alterações também apareceriam nos casos que não realizaram o exame, o que levanta uma questão acerca das alterações no exame de perfusão com marcador dopaminérgico, ainda a ser melhor estudada.

Discinesia, coreia e mioclonia completam os DM como manifestações das PEH, e confirmam a heterogeneidade fenotípica da enfermidade, especialmente no que tange aos achados extrapiramidais. Nenhum dos casos relatados de discinesia e coreia foi correlacionado ao uso de medicamentos.

Todos os casos relatados manifestaram sintomas neurológicos adicionais, demonstrando que apresentações exclusivamente com DM como única forma de manifestação, provavelmente não ocorrerão. No entanto, alguns casos citaram, além dos DMs, apenas sinais leves de espasticidade nos membros inferiores, nistagmo ou hipopalestesia como sintoma adicional, afirmando novamente importância de executar o exame neurológico completo e minucioso mesmo em casos no qual aparentemente há isoladamente uma síndrome extrapiramidal típica bem definida.

Os 7 pacientes que não manifestaram paraparesia espástica, ou, ao menos, sinais piramidais em membros inferiores, denotam a complexidade desta patologia, bem como a dificuldade para o diagnóstico em alguns casos. Também demonstram que o envolvimento patológico reconhecido tradicionalmente como degeneração axonal comprimento-dependente das fibras dos neurônios motores superiores do trato corticoespinal, ocorrendo de forma retrógrada, pode não ser uma condição em alguns casos, elevando a discussão fisiopatológica sobre essa doença muito além do que entendemos em tempos atuais.

Achados clínicos ou disfunções não neurológicas, foram descritos em 1/3 dos casos, reforçando a natureza multissistêmica das formas complexas de PEH, atentando para a importância de uma abordagem multidisciplinar envolvendo outras especialidades médicas e demais profissionais de saúde.

## 5.1 ACHADOS DE NEUROIMAGEM

Por fim, os achados de exame de imagem encefálica em vários casos considerados para esta revisão demonstraram, de forma muito simbólica, sinais etiológicos sugestivos de PEH.<sup>57,58,59</sup> Em tal consideração, pode-se perceber, que o afinamento do corpo caloso, demonstrado em 44% dos pacientes que realizaram exame de imagem do encéfalo, corrobora um dos sinais de neuroimagem de maior importância diagnóstica relacionada à patologia das PEH complexas, e deve ser levado em consideração para direcionar o teste genético.

Achados relacionados à desmielinização da substância branca encefálica, apesar de inespecíficos, também podem auxiliar no direcionamento diagnóstico, especialmente o “sinal das orelhas do lince”, já reconhecido como uma alteração comum para alguns subtipos genéticos como *SPG11* e *SPG15*.<sup>34,36</sup> Também foi possível sedimentar, que paraparesia espástica associada à hipointensidade em globo pálido em T2 consistente com deposição de ferro, devem levar à suspeita diagnóstica de *SPG35* e *SPG43*.

Paraplegia espástica hereditária compõe um grupo de doenças de maior variabilidade clínica e genética que se tem conhecimento. Clinicamente, são divididas entre formas puras, manifestas, primariamente, por espasticidade de membros inferiores devido ao acometimento predominante dos axônios longos do neurônio motor, e formas complexas, no qual uma variedade de sintomas multissistêmicos acompanham o quadro. Tal variabilidade, em vários aspectos, contribui substancialmente para o baixo reconhecimento desta doença, contrastando com o cenário atual em que há uma expansão acerca do conhecimento e novas descobertas relacionadas à paraplegia espástica hereditária. Neste sentido, aumentar a conscientização sobre esse transtorno é especialmente importante para pacientes, pesquisadores e neurologistas, sobretudo dentro de uma perspectiva envolvendo diagnóstico diferencial, exames moleculares, tratamento e reabilitação.

Dentre o universo de sintomas que envolvem as PEH, se destacam os DM. A presente revisão teve como ponto central determinar a importância dos DM dentro de um contexto geral envolvendo diferentes fenótipos de paraplegias espásticas hereditárias. Entendemos que o diagnóstico de uma PEH complexa representa um desafio na prática clínica, enquanto manifestações atípicas de DM permanece na maioria das vezes sub-diagnosticadas.

Apesar de descrições, datadas no início do século XX, já mencionarem disfunções extrapiramidais como parte do espectro fenotípico envolvendo as paraplegias espásticas hereditárias, até o momento, DM nunca foram objeto principal de estudos ou revisões de correlação de genótipo-fenótipo envolvendo esta patologia, tornando este estudo de relevância única para a literatura científica envolvendo paraplegia espástica hereditária e DM.

Através dos 150 casos descritos, envolvendo 32 tipos genéticos, fornecemos evidências robustas para apoiar a noção de que DM devem ser reconhecidos como uma das principais formas de manifestação das paraplegias espásticas hereditárias complexas, e devem ser procurados ativamente, objetivando o direcionamento do teste molecular, e visando sobretudo possibilidades terapêuticas que poderão influenciar na qualidade de vida, conforto e independência do indivíduo. Encontramos dados sugestivos de que a terapia dopaminérgica pode ser eficaz para determinados grupos de portadores de paraplegia espástica hereditária que manifestam parkinsonismo, e esta opção terapêutica deve ser encorajada nestes casos.

Nesta revisão, mostramos de forma muito singular, a importância das paraplegias espásticas hereditárias no diagnóstico diferencial de determinados DM de apresentação atípica. Nosso foco esteve particularmente voltado a diminuir as fronteiras existentes entre as formas complexas de PEH e as formas atípicas de DM. Nosso objetivo final foi adicionar à literatura uma revisão que auxilie neurologistas a reconhecer e gerenciar adequadamente os pacientes com DM e PEH, e fornecer novas perspectivas futuras acerca deste complexo transtorno.

## 6 CONCLUSÕES

- 1) Identificamos 150 casos na literatura especializada de pacientes com PEH apresentando algum tipo de DM em 32 tipos genéticos distintos
- 2) Os DM foram o sintoma inicial em cerca de 1/5 desses casos
- 3) Os principais tipos de DM foram descritos em pacientes com PEH, mas predominam as apresentações com distonia ou tremores
- 4) A *SPG11* foi o principal tipo genético de PEH associado à presença de DM, e foi responsável por cerca de 1/5 dos casos descritos. Também foi o tipo genético com maior número de casos em que os sintomas iniciais foram algum DM
- 5) Não foi possível associar algum tipo genético de PEH a uma apresentação clínica específica de DM, mas destaca-se a observação que casos de tremor ortostático foram associados a *SPG15* e *SPG31*
- 6) Vários casos de distonia, tremores e parkinsonismo associados a PEH relatam melhora dos sintomas com o uso de levodopa, mas isso não parece estar associado ao tipo específico de PEH
- 7) Vários casos de parkinsonismo associados a PEH e tratados com levodopa desenvolvem discinesias induzidas pela levodopa, mas isso não parece estar associado ao tipo específico de PEH. Todos os casos de parkinsonismo que realizaram <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 SPECT ou 123I-ioflupane SPECT, evidenciaram redução na captação de marcadores dopaminérgicos em regiões do corpo estriado
- 8) Todos os casos relatados manifestaram sintomas neurológicos adicionais, mesmo que sutis, demonstrando que apresentações exclusivamente com DM como única forma de manifestação, provavelmente não ocorrerão
- 9) 7 pacientes não manifestaram paraparesia espástica, ou, ao menos, sinais piramidais em membros inferiores
- 10) Os achados de neuroimagem relatados nos casos de PEH com DM são os mesmos relatados de maneira geral para PEH complexa, exceto por vários casos correlacionados à *SPG35* e *SPG43* apresentarem hipointensidade em globos pálidos em T2 no exame de RM do encéfalo
- 11) Os relatos de casos de PEH com parkinsonismo ou distonia mostrando redução de terminais dopaminérgicos estriatais ao exame de perfusão explica o fato de alguns desses pacientes apresentarem resposta sintomática à levodopa.

## REFERÊNCIAS

- 1 Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudeiro LAJ, et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: a nextgeneration sequencing panel approach. *J. Neurol. Sci.* 2017; 383,18–25.
- 2 Faber I, Pereira ER, Martinez ARM, França M Jr, Teive HAG. Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75(11):813-818.
- 3 Strümpell A. Beitrage zur Pathologie des Ruckenmarks. *Archiv für Psychiatrie und Merven kran kheiten* 1880;10: 676– 717.
- 4 Lorrain M. Contribution a l'étude de la paraplégie spasmodique familiale. Paris: Steinheil, 1898.
- 5 Gee S. *St. Bart's Hosp med Rep* 1889; 25: 81.
- 6 Ormerod J. A. *Lancet* 1904; 1: 17.
- 7 Holmes G. *Rev Neurol Psychiat* 1905; 3: 256.
- 8 Ballet G, Rose F. *Nouv Iconogr Salpêr* 1905; 18: 404.
- 9 Rhein JHW. Family spastic paralysis. *J Nerv Ment Dis* 1916;44(2):115-44,224-42.
- 10 Schwarz GA. Hereditary (familial) spastic paraplegia. *Arch Neurol Psychiatry* 1952;68(5):655-62.
- 11 Newmark L, Klinischer Bericht Über den siebenten Fall von. Spastischer Paraplegie ineiner Familie und Ergebnis der dritten Autopsieausderselben Familie. *Deutsche Ztschr Nerven* 1911;42(5-6):419-31.
- 12 Jakob C. Sobre un caso de paraplegia espasmódica familiar progressiva conexamen histopatologico completo. *Rev Soc Med Arg* 1909;17:665-703.
- 13 Kahlstorf A. Klinischer und histopathologischer Beitrag Rhereditaren Spastischen Spinalparalyse. *Z Gesamte Neurol Psychiatr.* 1937;159(1):774-80.
- 14 Pratt RTC. *The genetics of neurological disorders.* Oxford: Oxford University Press, 1967:44.
- 15 Harding AE. Hereditary pure spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:871–83.
- 16 Harding AE: Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151– 1155.



- 17 Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42:174–83.
- 18 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; 132, 1577–1588.
- 19 Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol* 2013; 70, 746–755.
- 20 Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013; 126:307.
- 21 Schlang KJ, Arning L, Eppelen JT, Stemmler S. Autosomal dominant hereditary spastic paraplegia: novel mutations in the REEP1 gene (SPG31). *BMC Med Genet* 2008; 9(1):71.
- 22 Klebe S, Stevanin G, Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: From SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol* 2015;171, 505–530.
- 23 D'Amore A, Tessa A, Casali C, Dotti MT, Filla A, Silvestri G et al. Next generation molecular diagnosis of Hereditary Spastic Paraplegias: an Italian cross sectional study. *Front Neurol* 2018;9:981.
- 24 Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014;261, 518–539.
- 25 Parodi L, Coarelli G, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. *Curr Opin Neurol* 2018;31:462–71.
- 26 Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, Mercimek-Mahmutoglu S, Ebrahimi-Fakhari D, Warner TT, Durr A, Assmann B, Lohmann K, Kostic V, Klein C. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 2016; 31(4):436-57.
- 27 Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, et al. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet* 1999;23:296-303.
- 28 Orlacchio A, Kawarai T, Totaro A, Errico A, St George-Hyslop PH, Rugarli EI, Bernardi G. Hereditary spastic paraplegia: clinical genetic study of 15 families. *Arch Neurol* 2004;61:849-855.

- 29 Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: spastin phenotype and function. *Arch Neurol* 2004;61:830-833.
- 30 Namekawa M, Ribai P, Nelson I, et al. SPG3 A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. *Neurology* 2006;66:112-114.
- 31 Züchner S, Wang G, Tran-Viet KN, Nance MA, et al. Mutations in the novel mitochondrial protein REEP1 cause hereditary spastic paraplegia type 31. *Am J Hum Genet* 2006;79:365-369.
- 32 Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernandez P, et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998;93:973–83.
- 33 Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014; 343:506.
- 34 Paisan-Ruiz C, Dogu O, Yilmaz A, Houlden H, Singleton A. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2008;70:1384-1389.
- 35 Goizet C, Boukhris A, Maltete D, et al. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 2009;73:1111-1119.
- 36 Araujo FMM, Junior WM, Tomaselli PJ, Pimentel ÂV, Macruz Brito MC, Tumas V. SPG15: A Rare Correlation with Atypical Juvenile Parkinsonism Responsive to Levodopa. *Mov Disord Clin Pract* 2020;7(7):842-844.
- 37 Giudice TL, Lombardi F, Santorelli FM, Kawarai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014;261:518–539.
- 38 Paisan-Ruiz C, Dogu O, Yilmaz A, Houlden H, Singleton A. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2008;70(16):1384–1389.
- 39 Rattay TW, Lindig T, Baets J, Smets K, Deconinck T, Söhn AS, Hörtnagel K, Eckstein KN, Wiethoff S, Reichbauer J, Döbler-Neumann M, Krägeloh-Mann I, Auer-Grumbach M, Plecko B, Münchau A, Wilken B, Janaushek M, Giese AK, De Bleecker JL, Ortibus E, Debyser M, Lopez de Munain A, Pujol A, Bassi MT, D'Angelo MG, De Jonghe P, Züchner S, Bauer P, Schöls L, Schüle R. FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications. *Brain* 2019;142(6):1561-1572.
- 40 Starling A, Rocco P, Hobson GM, Bueno P, Zatz M. Further evidence for a fourth gene causing X-linked pure spastic paraplegia. *Am J Med Genet* 2002;111:152-156.

- 41 Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, et al. Reevaluation of a large family defines a new locus for X-linked recessive pure spastic paraplegia (SPG34) on chromosome Xq25. *Neurogenetics* 2008;9:225-226.
- 42 Denora PS, Santorelli FM, Bertini E. Hereditary spastic paraplegias: one disease for many genes, and still counting. *Handb Clin Neurol* 2013; 113:1899.
- 43 Deluca GC, Ebers GC, Esiri MM. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:576-584.
- 44 Loureiro JL, Brandão E, Ruano L, et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013; 70:481.
- 45 Chase A. Genetics: Exome sequencing sheds light on hereditary spastic paraplegia. *Nat Rev Neurol* 2014;10:124.
- 46 Blackstone C. Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:25–47.
- 47 Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res* 1985;26:1015–35.
- 48 Hedera P. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. 2000 Aug 15 [updated 2021 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- 49 Boutry M, Morais S, Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(4):18.
- 50 Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Current Opinion in Neurology* 2007;20(6), 674-680.
- 51 Faber I, Servelhere KR, Martinez AR, D'Abreu A, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Clinical features and management of hereditary spastic paraplegia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Mar;72(3):219-26.
- 52 Schule R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology* 2006;67:430–4.
- 53 Servelhere KR, Faber I, Coan AC, França M Junior. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(6):489-94.
- 54 Tesson C, Koht J, Stevanin G. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology. *Hum Genet* 2015;134(6):511–538.

- 55 Noreau A, Dion PA, Rouleau GA. Molecular aspects of hereditary spastic paraplegia. *Exp Cell Res* 2014;325(1):18–26.
- 56 Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology* 2005;47:730-734.
- 57 Orlen H, Melberg A, Raininko R, Kumlien E, Entesarian M, Soderberg P, Dahl, N. SPG11 mutations cause Kjellin syndrome, a hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and central retinal degeneration. *Am J Med Genet B. Neuropsychiatr Genet* 2009;150:984-992.
- 58 Stromillo M.L, Malandrini A, Dotti M.T, Battaglini M, Borgogni F, Tessa A, Storti E, Denora P S, Santorelli F M, Gaudio C, et al. Structural and metabolic damage in brains of patients with SPG11-related spastic paraplegia as detected by quantitative MRI *J Neurol* 2011;258:2240-2247.
- 59 Hourani R, El-Hajj T, Barada W, Hourani M, Yamout B. MR Imaging Findings in Autosomal Recessive Hereditary Spastic Paraplegia. *Am J Neuroradiol* 2009;30:936-940.
- 60 Mulroy E, Balint B, Adams ME, Champion T, Merello M, Bhatia KP. Animals in the Brain. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6(3):189-198.
- 61 França Jr MC, Yasuda C, Pereira FRS, et al. White and grey matter abnormalities in patients with SPG11 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:828-833.
- 62 Agosta F, Scarlato M, Spinelli EG, Canu E, Benedetti S, Bassi MT, Casali C, Sessa M, Copetti M, Pagani E, et al. Hereditary Spastic Paraplegia: Beyond Clinical Phenotypes toward a Unified Pattern of Central Nervous System Damage. *Radiology* 2015;276: 207–218.
- 63 Oguz KK, Sanverdi E Has A, Temucin C, Turk S, Doerschner K. Tract-based spatial statistics of diffusion tensor imaging in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum reveals widespread white matter changes. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19: 181–186.
- 64 List, Kohl, Winkler, Marxreiter, Doerfler, Schmidt. Ascending Axonal Degeneration of the Corticospinal Tract in Pure Hereditary Spastic Paraplegia: A Cross-Sectional DTI Study. *Brain Sciences* 2019;9(10): 268.
- 65 Karle KN, Schule R, Klebe S, Otto S, Frischholz C, Liepelt-Scarfone I, et al. Electrophysiological characterisation of motor and sensory tracts in patients with hereditary spastic paraplegia (HSP). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:158.
- 66 Sculte T, Mitterski B, Bornke C, Przuntek H, Epplen JT, Schols L. Neurophysiological findings in SPG4 patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology* 2003;60:1529–32.

- 67 Hélio A. G. Teive, Carlos H. F. Camargo, Eduardo R. Pereira, Léo Coutinho, Renato P. Munhoz. Inherited metabolic diseases mimicking hereditary spastic paraplegia (HSP): a chance for treatment. *Neurogenetics* 2022;10.1007/s10048-022-00688-3.
- 68 Guidubaldi A, Piano C, Santorelli FM, Silvestri G, Petracca M, Tessa A, Bentivoglio AR. Novel mutations in SPG11 cause hereditary spastic paraplegia associated with early-onset levodopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord* 2011;26:553–556.
- 69 McMonagle P, Byrne PC, Fitzgerald MB, Webb S, Parfrey NA, Hutchinson M. Phenotype of AD-HSP due to mutations in the SPAST gene: comparison with AD-HSP without mutations. *Neurology* 2000;55:1794-1800.
- 70 McCorquodale DS, Ozomaro U, Huang J, et al. Mutation screening of spastin, atlastin, and REEP1 in hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet* 2011;79:523-530.
- 71 Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet* 2007;39:366-372.
- 72 Bellofatto M, De Michele G, Iovino A, Filla A, Santorelli FM. Management of Hereditary Spastic Paraplegia: A Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019;10:3.
- 73 Rousseaux M, Launay MJ, Kozlowski O, Daveluy W. Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis. *Eur J Neurol* 2007;14:206–12.
- 74 Hecht MJ, Stolze H, Auf dem Brinke M, Giess R, Treig T, Winterholler M, et al. Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia: report of 19 cases. *Mov Disord* 2008;23:228–33.
- 75 Klebe S, Stolze H, Kopper F, Lorenz D, Wenzelburger R, Deuschl G, et al. Objective assessment of gait after intrathecal baclofen in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol* 2005;252:991–3.
- 76 Margetis K, Korfiatis S, Boutos N, Gatzonis S, Themistocleous M, Siatouni A, et al. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:142–5.
- 77 Braschinsky M, Zopp I, Kals M, Haldre S, Gross-Paju K. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: what to expect? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:263–6.
- 78 Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, Hajjioui A, Luaute J, Charvier K, et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012;50:558–62.

79 Anheim M, Lagier-Tourenne C, Stevanin G, et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009;256:104–108.

80 Schincks J, Synofzik M, Petursson H, et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG 15 family. *Mov Disord* 2011;26:564–566.

81 Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, Klimpe S, Gallenmüller C, Kurzwelly D, Henkel D, Rimmele F, Stolze H, Kohl Z, Kassubek J, Klockgether T, Vielhaber S, Kamm C, Klopstock T, Bauer P, Züchner S, Liepelt-Scarfone I, Schöls L. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016;79(4):646-58.

82 Mason VR, Reinhoff WF, Johns Hopk Hosp Bull 1920;31:215.

83 Bremer FW. *Arch Psychiat Nervenkr* 1922;66:477.

84 Guillain G, Bize R. *Rev neurol* 1933;l:219.

85 Jackson A. H. *Arch Neurol Psychiat Chicago*. 1934;31:1266.

86 Dick AP, Stevenson CJ. Hereditary spastic paraplegia: report of a family with associated extrapyramidal signs. *Lancet* 1953;1(6767):921-3.

87 Zamboni, A. B.; Thommazo, A. D.; Hernandez, E. C. M.; Fabbri, S. C. P. F. StArt Uma Ferramenta Computacional de Apoio à Revisão Sistemática. In: Brazilian Conference on Software: Theory and Practice - Tools session. UFBA. 2010

88 Sorina Gorcenco, Andreea Ilinca, Wejdan Almasoudi. New generation genetic testing entering the clinic. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2020;73:72–84.

89 Aryun Kim, Kishore R. Kumar, Ryan L. Davis. Increased Diagnostic Yield of Spastic Paraplegia with or Without Cerebellar Ataxia Through Whole-Genome Sequencing. *The Cerebellum*. 2019;8:781–790.

90 Markus T. Sainio, Juho Aaltio, Virva Hyttinen. Effectiveness of clinical exome sequencing in adult patients with difficult-to-diagnose neurological disorders. *Acta Neurol Scand*. 2021; 145:63–72.

91 Pearson TS, Pons R, Ghaoui R. Genetic Mimics of Cerebral Palsy. *Movement Disorders*. 2019; 34:625-636.

92 Rosello M, Caro-Llopis A, Orellana C. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Pediatric Research*. 2021; 90:284–288.

93 Schneider SA, Bhatia KP. Rare Causes of Dystonia Parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010; 10:431–439.

- 94 Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia-clinical and genetic heterogeneity. *J. Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11:414–424.
- 95 Christine Tranchant, Meriam Koob, Mathieu Anheim. Parkinsonian-Pyramidal syndromes: A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2017; 39:4-16.
- 96 Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. 2000 Aug 15. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- 97 Solowska JM, Baas PW. Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease. *Brain.* 2015; 138:2471–84.
98. Svenstrup K, Moller RS, Christensen J, Budtz-Jorgensen E, Gilling M, Nielsen JE. NIPA1 mutation in complex hereditary spastic paraplegia with epilepsy. *Eur J Neurol* 2011; 18:1197–9.
- 99 Du J, Hu YC, Tang BS, Chen C, Luo YY, Zhan ZX, et al. Expansion of the phenotypic spectrum of SPG6 caused by mutation in NIPA1. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113:480–2.
- 100 Goytain A, Hines RM, El-Husseini A, Quamme GA. NIPA1 (SPG6), the basis for autosomal dominant form of hereditary spastic paraplegia, encodes a functional Mg<sup>2+</sup> transporter. *J Biol Chem* 2007; 282:8060–8.
- 101 Rainier S, Chai JH, Tokarz D, Nicholls RD, Fink JK. NIPA1 gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6). *Am J Hum Genet* 2003; 73:967–71.
- 102 Klebe S, Lacour A, Durr A, Stojkovic T, Depienne C, Forlani S, et al. NIPA1 (SPG6) mutations are a rare cause of autosomal dominant spastic paraplegia in Europe. *Neurogenetics* 2007; 8:155–7.
- 103 Liu SG, Zhao JJ, Zhuang MY, Li FF, Zhang QJ, Huang SZ, et al. Clinical and genetic study of SPG6 mutation in a Chinese family with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2008; 266:109–14.
- 104 Reed JA, Wilkinson PA, Patel H, Simpson MA, Chatonnet A, Robay D, et al. A novel NIPA1 mutation associated with a pure form of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurogenetics.* 2005; 6:79–84.
- 105 Coutelier M, Goizet C, Durr A, Habarou F, Morais S, Dionne-Laporte A, et al. Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia. *Brain.* 2015; 138:2191-205.
- 106 Panza, E., Escamilla-Honrubia, J. M., Marco-Marin, C., Gougeard, N., De Michele, G. ALDH18A1 gene mutations cause dominant spastic paraplegia SPG9: loss of function effect and plausibility of a dominant negative mechanism. (Letter) *Brain.* 2016; 139:e3.

- 107 Slavotinek, A. M., Pike, M., Mills, K., Hurst, J. A. Cataracts, motor system disorder, short stature, learning difficulties, and skeletal abnormalities: a new syndrome? *Am. J. Med. Genet.* 1996; 62:42-47.
- 108 Seri, M., Cusano, R., Forabosco, P., Cinti, R., Caroli, F. Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 1999;64: 586-593.
- 109 Crimella C, Baschiroto C, Arnoldi A, Tonelli A, Tenderini E, Airoidi G. Mutations in the motor and stalk domains of KIF5A in spastic paraplegia type 10 and in axonal Charcot-Marie-Tooth type 2. *Clin Genet.* 2012;82(2):157-64.
- 110 Ebbing, B., Mann, K., Starosta, A., Jaud, J., Schöls, L., Schüle, R., Woehlke, G. Effect of spastic paraplegia mutations in KIF5A kinesin on transport activity. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17:1245–1252.
- 111 Reid E, Kloos M, Ashley-Koch A, Hughes L, Bevan S, Svenson IK, et al. A kinesin heavy chain (KIF5A) mutation in hereditary spastic paraplegia (SPG10). *Am J Hum Genet* 2002; 71:1189–94.
- 112 Blair MA, Ma S, Hedera P. Mutation in KIF5A can also cause adult-onset hereditary spastic paraplegia. *Neurogenetics.* 2006; 7:47–50.
- 113 Goizet C, Boukhris A, Mundwiler E, Tallaksen C, Forlani S, Toutain A, et al. Complicated forms of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia are frequent in SPG10. *Hum Mutat.* 2009; 30:376–85.
- 114 Liu YT, Laura M, Hersheson J, Horga A, Jaunmuktane Z, Brandner S, et al. Extended phenotypic spectrum of KIF5A mutations: from spastic paraplegia to axonal neuropathy. *Neurology.* 2014; 83:612–9.
- 115 Musumeci O, Bassi MT, Mazzeo A, Grandis M, Crimella C, Martinuzzi A, et al. A novel mutation in KIF5A gene causing hereditary spastic paraplegia with axonal neuropathy. *Neurol Sci.* 2011; 32:665–8.
- 116 Hewamadduma C, McDermott C, Kirby J, Grierson A, Penayi M, Dalton A, et al. New pedigrees and novel mutation expand the phenotype of REEP1-associated hereditary spastic paraplegia (HSP). *Neurogenetics.* 2009; 10:105–10.
- 117 Züchner S, Wang G, Tran-Viet KN, Nance MA, Gaskell PC, Vance JM, et al. Mutations in the novel mitochondrial protein REEP1 cause hereditary spastic paraplegia type 31. *Am J Hum Genet.* 2006; 79:365–9.
- 118 Park SH, Zhu PP, Parker RL, Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network. *J Clin Invest.* 2010; 120:1097–110.
- 119 Goizet C, Depienne C, Benard G, Boukhris A, Mundwiler E, Solé G, et al. REEP1 mutations in SPG31: frequency, mutational spectrum, and potential



association with mitochondrial morpho-functional dysfunction. *Hum Mutat.* 2011; 32:1118–27.

120 Beetz C, Schüle R, Deconinck T, Tran-Viet KN, Zhu H, Kremer BP, et al. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain.* 2008; 131:1078–86.

121 Esteves T, Durr A, Mundwiller E, Loureiro JL, Boutry M, Gonzalez MA, et al. Loss of association of REEP2 with membranes leads to hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2014; 94:268–77.

122 Tzoulis C, Denora PS, Santorelli FM, Bindoff LA. Hereditary spastic paraplegia caused by the novel mutation 1047insC in the SPG7 gene. *J Neurol.* 2008; 255:1142–4.

123 Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain.* 2012; 135:2980–93.

124 Arnoldi A, Tonelli A, Crippa F, Villani G, Pacelli C, Sironi M, et al. A clinical, genetic, and biochemical characterization of SPG7 mutations in a large cohort of patients with hereditary spastic paraplegia. *Hum Mutat.* 2008; 29:522–31.

125 Elleuch N, Depienne C, Benomar A, Hernandez AM, Ferrer X, Fontaine B, et al. Mutation analysis of the paraplegin gene (SPG7) in patients with hereditary spastic paraplegia. *Neurology.* 2006; 66:654–9.

126 Warnecke T, Duning T, Schwan A, Lohmann H, Epplen JT, Young P. A novel form of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia caused by a new SPG7 mutation. *Neurology.* 2007; 69:368–75.

127 Pfeffer G, Pyle A, Griffin H, Miller J, Wilson V, Turnbull L, et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology.* 2015; 84:1174–6.

128 Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet.* 2007; 39:366–72.

129 Stevanin G, Azzedine H, Denora P, Boukhris A, Tazir M, Lossos A, et al. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain.* 2008; 131:772–84.

130 Boukhris A, Stevanin G, Feki I, Denis E, Elleuch N, Miladi MI, et al. Hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum in Tunisia: SPG11, SPG15, and further genetic heterogeneity. *Arch Neurol.* 2008; 65:393–402.

131 Schule R, Schlipf N, Synofzik M, Klebe S, Klimpe S, Hehr U, et al. Frequency and phenotype of SPG11 and SPG15 in complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80:1402–4.

- 132 Giannoccaro MP, Liguori R, Arnoldi A, Donadio V, Avoni P, Bassi MT. Atypical late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum due to novel compound heterozygous mutations in the SPG11 gene. *J Neurol*. 2014; 261:1825–7.
- 133 Daoud H, Zhou S, Noreau A, Sabbagh M, Belzil V, Dionne- Laporte A, et al. Exome sequencing reveals SPG11 mutations causing juvenile ALS. *Neurobiol Aging*. 2012; 33:839.e5-9.
- 134 Orlacchio A, Babalini C, Borreca A, Patrono C, Massa R, Basaran S, et al. SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2010;133:591–8.
- 135 Perez-Branguli F, Mishra HK, Prots I, Havlicek S, Kohl Z, Saul D, et al. Dysfunction of spatacsin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet*. 2014;23:4859–74.
- 136 Kjellin K. Familial spastic paraplegia with amyotrophy, oligophrenia, and central retinal degeneration. *Arch Neurol*. 1959;1:133–40.
- 137 Webb S, Patterson V, Hutchinson M. Two families with autosomal recessive spastic paraplegia, pigmented maculopathy, and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:628–32.
- 138 Goizet C, Boukhris A, Maltete D, Guyant-Marechal L, Truchetto J, Mundwiller E, et al. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology*. 2009;73:1111–9.
- 139 Boukhris A, Feki I, Denis E, Miladi MI, Brice A, Mhiri C, et al. Spastic paraplegia 15: linkage and clinical description of three Tunisian families. *Mov Disord*. 2008;23:429–33.
- 140 Pensato V, Castellotti B, Gellera C, Pareyson D, Ciano C, Nanetti L, et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain*. 2014;137:1907–20.
- 141 Denora PS, Muglia M, Casali C, Truchetto J, Silvestri G, Messina D, et al. Spastic paraplegia with thinning of the corpus callosum and white matter abnormalities: further mutations and relative frequency in ZFYVE26/SPG15 in the Italian population. *J Neurol Sci*. 2009;277:22–5.
- 142 Hooper C, Puttamadappa SS, Loring Z, Shekhtman A, Bakowska JC. Spartin activates atrophin-1-interacting protein 4 (AIP4) E3 ubiquitin ligase and promotes ubiquitination of adipophilin on lipid droplets. *BMC Biol*. 2010;8:72.
- 143 Joshi DC, Bakowska JC. SPG20 protein spartin associates with cardiolipin via its plant-related senescence domain and regulates mitochondrial Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *PLoS One*. 2011;6:e19290.
- 144 Urbanczyk A, Enz R. Spartin recruits PKC- $\zeta$  via the PKC- $\zeta$ -interacting proteins ZIP1 and ZIP3 to lipid droplets. *J Neurochem* 2011;118:737–48.

- 145 Manzini MC, Rajab A, Maynard TM, Mochida GH, Tan WH, Nasir R, et al. Developmental and degenerative features in a complicated spastic paraplegia. *Ann Neurol*. 2010;67:516–25.
- 146 Bakowska JC, Wang H, Xin B, Sumner CJ, Blackstone C. Lack of spartin protein in Troyer syndrome: a loss-of-function disease mechanism? *Arch Neurol*. 2008;65:520–4.
- 147 Proukakis C, Cross H, Patel H, Patton MA, Valentine A, Crosby AH. Troyer syndrome revisited. A clinical and radiological study of a complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2004;251:1105–10.
- 148 Cross HE, McKusick VA. The Mast syndrome: a recessively inherited form of presenile dementia with motor disturbances. *Arch. Neurol*. 16: 1-13, 1967.
- 149 Simpson MA, Cross H, Proukakis C, Pryde A, Hershberger R, Chatonnet A, et al. Maspardin is mutated in mast syndrome, a complicated form of hereditary spastic paraplegia associated with dementia. *Am J Hum Genet*. 2003;73:1147–56.
- 150 Hanna MC, Blackstone C. Interaction of the SPG21 protein ACP33/maspardin with the aldehyde dehydrogenase ALDH16A1. *Neurogenetics*. 2009;10:217–28.
- 151 Soderblom C, Stadler J, Jupille H, Blackstone C, Shupliakov O, Hanna MC. Targeted disruption of the Mast syndrome gene SPG21 in mice impairs hind limb function and alters axon branching in cultured cortical neurons. *Neurogenetics*. 2010;11:369–78.
- 152 Boukhris A, Schule R, Loureiro JL, Lourenco CM, Mundwiller E, Gonzalez MA, et al. Alteration of ganglioside biosynthesis responsible for complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*. 2013;93:118–23.
- 153 Martin, E., Schüle, R., Smets, K., Rastetter, A., Boukhris A, et al. Loss of function of glucocerebrosidase GBA2 is responsible for motor neuron defects in hereditary spastic paraplegia. *Am. J. Hum. Genet*. 2013;92,238–244.
- 154 Wilkinson, P. A., Simpson, M. A., Bastaki, L., Patel, H., Reed, J. A., Kalidas, K., Samilchuk, E., Khan, R., Warner, T. T., Crosby, A. H. A new locus for autosomal recessive complicated hereditary spastic paraplegia (SPG26) maps to chromosome 12p11.1-12q14. (Letter) *J. Med. Genet*. 42: 80-82, 2005.
- 155 Meijer IA, Cossette P, Roussel J, Benard M, Toupin S, Rouleau GA. A novel locus for pure recessive hereditary spastic paraplegia maps to 10q22.1-10q24.1. *Ann Neurol*. 2004;56:579–82.
- 156 Ribai P, Stevanin G, Bouslam N, Pontier B, Nelson I, Fontaine B, et al. A new phenotype linked to SPG27 and refinement of the critical region on chromosome. *J Neurol*. 2006;253:714–9.

- 157 Dick KJ, Al-Mjeni R, Baskir W, Koul R, Simpson MA, Patton MA, et al. A novel locus for an autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG35) maps to 16q21–q23. *Neurology*. 2008;71:248–52.
- 158 Zöller, I., Meixner, M., Hartmann, D., Büssow, H., Meyer, R., Gieselmann, V., Eckhardt, M. Absence of 2-hydroxylated sphingolipids is compatible with normal neural development but causes late-onset axon and myelin sheath degeneration. *J. Neurosci*. 2008;28:9741–9754.
- 159 Edvardson, S., Hama, H., Shaag, A., Gomori, J.M., Berger, I., Soffer, D., Korman, S.H., Taustein, I., Saada, A., Elpeleg, O., 2008. Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leukodystrophy with spastic paraparesis and dystonia. *Am. J. Hum. Genet.* 83, 643–648.
- 160 Kruer, M.C., Paisán-Ruiz, C., Boddaert, N., Yoon, M.Y., Hama, H., et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann. Neurol.* 2010;68, 611–618.
- 161 Dick KJ, Eckhardt M, Paisan-Ruiz C, Alsehhi AA, Proukakis C, Sibtain NA, et al. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat.* 2010;31:1251–60.
- 162 Hein ND, Stuckey JA, Rainier SR, Fink JK, Richardson RJ. Constructs of human neuropathy target esterase catalytic domain containing mutations related to motor neuron disease have altered enzymatic properties. *Toxicol Lett.* 2010;196:67–73.
- 163 Rainier S, Bui M, Mark E, Thomas D, Tokarz D, Ming L, et al. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am J Hum Genet* 2008;82:780-5.
- 164 Synofzik M, Gonzalez MA, Lourenco CM, Coutelier M, Haack TB, Rebelo A, et al. PNPLA6 mutations cause Boucher-Neuhauser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. *Brain.* 2014;137:69–77.
- 165 Meilleur KG, Traoré M, Sangaré M, Britton A, Landouré G, Coulibaly S, et al. Hereditary spastic paraplegia and amyotrophy associated with a novel locus on chromosome 19. *Neurogenetics.* 2010;11:313–8.
- 166 Hartig MB, Iuso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet.* 2011;89:543–50.
- 167 Landouere G, Zhu PP, Lourenco CM, Johnson JO, Toro C, Bricceno KV, et al. Hereditary spastic paraplegia type 43 (SPG43) is caused by mutation in C19orf12. *Hum Mutat.* 2013;34:1357–60.
- 168 Orthmann-Murphy JL, Salsano E, Abrams CK, Bizzi A, Uziel G, Freidin MM, et al. Hereditary spastic paraplegia is a novel phenotype for GJA12/GJC2 mutations. *Brain* 2009;132:426–38.

- 169 Orthmann-Murphy, J.L., Enriquez, A.D., Abrams, C.K., Scherer, S.S. Loss-of-function GJA12/Connexin47 mutations cause Pelizaeus–Merzbacher-like disease. *Mol. Cell. Neurosci.* 2007;34:629–641.
- 170 Boukhris A, Feki I, Elleuch N, Miladi MI, Boland-Augé A, Truchetto J, et al. A new locus (SPG46) maps to 9p21.2–q21.12 in a Tunisian family with a complicated autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. *Neurogenetics.* 2010;11:441–8.
- 171 Votsi C, Zamba-Papanicolaou E, Middleton LT, Pantzaris M, Christodoulou K. A novel GBA2 gene missense mutation in spastic ataxia. *Ann Hum Genet.* 2014;78:13–22.
- 172 Hammer, M.B., Eleuch-Fayache, G., Schottlaender, L.V., Nehdi, H., Gibbs, J.R., et al. Mutations in GBA2 cause autosomal-recessive cerebellar ataxia with spasticity. *Am. J. Hum. Genet.* 2013;92, 245–251.
- 173 Bauer P, Leshinsky-Silver E, Blumkin L, Schlipf N, Schröder C, Schicks J, Lev D, Riess O, Lerman-Sagie T, Schöls L. Mutation in the AP4B1 gene cause hereditary spastic paraplegia type 47 (SPG47). *Neurogenetics* 2012;13:73–6.
- 174 Abou Jamra R, Philippe O, Raas-Rothschild A, Eck SH, Graf E, Buchert R, et al. Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature. *Am J Hum Genet.* 2011;88:788–95.
- 175 Tuysuz B, Bilguvar K, Kocer N, Yalcinkaya C, Caglayan O, Gul E, et al. Autosomal recessive spastic tetraplegia caused by AP4M1 and AP4B1 gene mutation: expansion of the facial and neuroimaging features. *Am J Med Genet.* 2014;164A:1677–85.
- 176 Slabicki M, Theis M, Krastev DB, Samsonov S, Mundwiler E, Junqueira M, et al. A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia. *PLoS Biol.* 2010;8:e1000408.
- 177 Hirst J, Barlow LD, Francisco GC, Sahlender DA, Seaman MN, Dacks JB, et al. The fifth adaptor protein complex. *PLoS Biol.* 2011;9:e1001170.
- 178 Pensato, V., Castellotti, B., Gellera, C., Pareyson, D., Ciano, C., et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain.* 2014;137:1907-1920.
- 179 Hirst, J., Edgar, J. R., Esteves, T., Darios, F., Madeo, M., Chang, J., et al. Loss of AP-5 results in accumulation of aberrant endolysosomes: defining a new type of lysosomal storage disease. *Hum. Molec. Genet.* 2015;24:4984-4996.
- 180 Oz-Levi D, Ben-Zeev B, Ruzzo EK, Hitomi Y, Gelman A, Pelak K, et al. Mutation in TECPR2 reveals a role for autophagy in hereditary spastic paraparesis. *Am J Hum Genet.* 2012;91:1065–72.

181 Covone, A. E., Fiorillo, C., Acquaviva, M., Trucco, F., Morana, G., Ravazzolo, M. G., Minetti, C. WES in a family trio suggests involvement of TECPR2 in a complex form of progressive motor neuron disease. *Clin. Genet.* 2016;90:182-185.

182 Heimer, G., Oz-Levi, D., Eyal, E., Edvardson, S., Nissenkorn, A., Ruzzo, E. K. TECPR2 mutations cause a new subtype of familial dysautonomia like hereditary sensory autonomic neuropathy with intellectual disability. *Europ. J. Paediat. Neurol.* 2016;20: 69-79.

183 Neuser, S., Brechmann, B., Heimer, G., Brosse, I., Schubert, S., O'Grady, L., et al. Clinical, neuroimaging, and molecular spectrum of TECPR2-associated hereditary sensory and autonomic neuropathy with intellectual disability. *Hum. Mutat.* 2021;42: 762-776.

184 Patwari, P. P., Wolfe, L. F., Sharma, G. D., Berry-Kravis, E. TECPR2 mutation associated respiratory dysregulation: more than central apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2020;16:977-982.

185 Zivony-Elboum Y, Westbroek W, Kfir N, Savitzki D, Shoal Y, Bloom A, et al. A founder mutation in Vps37A causes autosomal recessive complex hereditary spastic paraparesis. *J Med Genet.* 2012;49:462–72.

186 Raiborg, C., Stenmark, H. The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins. *Nature.* 2009;458:445–452.

187 Schuurs-Hoeijmakers JHM, Geraghy MT, Kamsteeg EJ, Ben- Salem S, de Bot ST, Nijhof B, et al. Mutations in DDHD2, encoding an intracellular phospholipase a(1), cause a recessive form of complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2012;91:1073–81.

188 Gonzalez, M., Nampoothiri, S., Kornblum, C., Oteyza, A. C., Walter, J., Konidari, I., Hulme, W., Speziani, F., Schols, L., Zuchner, S., Schule, R. Mutations in phospholipase DDHD2 cause autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG54). *Europ. J. Hum. Genet.* 2013;21:1214-1218.

189 Novarino, G., Fenstermaker, A. G., Zaki, M. S., Hofree, M., Silhavy, J. L., Heiberg, A. D., et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science.* 2014;343:506-511.

190 Tesson C, Nawara M, Salih MAM, Rossignol R, Zaki MS, Al Balwi M, et al. Alteration of fatty-acid-metabolizing enzymes affects mitochondrial form and function in hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2012;91:1051–64.

191 Carroll, M.A., McGiff, J.C. A new class of lipid mediators: cytochrome P450 arachidonate metabolites. *Thorax.* 2000;55:S13–S16.

192 Chuang, S.S., Helvig, C., Taimi, M., Ramshaw, H.A., Collop, A.H., Amad, M., White, J.A., Petkovich, M., Jones, G., Korczak, B. CYP2U1, a novel human thymus- and brain-specific cytochrome P450, catalyzes omega- and (omega-1)-hydroxylation of fatty acids. *J. Biol. Chem.* 2004;279:6305–6314.

- 193 Dor, T., Cinnamon, Y., Raymond, L., Shaag, A., Bouslam, N., Bouhouche, A., Gaussen, M., Meyer, V., Durr, A., Brice, A., Benomar, A., Stevanin, G., Schuelke, M., Edvardson, S. KIF1C mutations in two families with hereditary spastic paraparesis and cerebellar dysfunction. *J. Med. Genet.* 2014;51:137-142.
- 194 Bouslam, N., Bouhouche, A., Benomar, A., Hanein, S., Klebe, S., Azzedine, H., Di Giandomenico, S., Boland-Auge, A., Santorelli, F. M., Durr, A., Brice, A., Yahyaoui, M., Stevanin, G. A novel locus for autosomal recessive spastic ataxia on chromosome 17p. *Hum. Genet.* 2007;117:413-420.
- 195 Schetinger, M. R. C., Morscha, V. M., Bonanb, C. D. & Wyse, A. T. S. NTPDase and 5'-nucleotidase activities in physiological and disease conditions: new perspectives for human health. *Biofactors.* 2007;31:77–98.
- 196 Mamelona, J., Crapoulet, N. & Marrero, A. A new case of spastic paraplegia type 64 due to a missense mutation in the *ENTPD1* gene. *Hum Genome Var.* 2019;6:5.
- 197 Esteves T, Durr A, Mundwiller E, Loureiro JL, Boutry M, Gonzalez MA, et al. Loss of association of REEP2 with membranes leads to hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2014;94:268–77.
- 198 Gan-Or, Z., Bouslam, N., Birouk, N., Lissouba, A., et al. Mutations in *CAPN1* cause autosomal-recessive hereditary spastic paraplegia. *J. Hum. Genet.* 2016;98.
- 199 Souza PVS, Silva LHL, Badia BML, Farias IB, Pinto WBVR, Oliveira ASB. SPG76: An extremely rare hereditary spastic paraplegia with a new expanding complicated phenotype. *Rev Neurol.* 2019;175:572-574.
- 200 Rahimi Bidgoli MM, Javanparast L, Rohani M, Najmabadi H, Zamani B, Alavi A. *CAPN1* and hereditary spastic paraplegia: a novel variant in an Iranian family and overview of the genotype-phenotype correlation. *Int J Neurosci.* 2021;131(10):962-974.
- 201 Lai LL, Chen YJ, Li YL, Lin XH, Wang MW, Dong EL, Wang N, Chen WJ, Lin X. Novel *CAPN1* mutations extend the phenotypic heterogeneity in combined spastic paraplegia and ataxia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:1862-1869.
- 202 Estrada-Cuzcano, A., Martin, S., Chamova, T., et al. Loss-of-function mutations in the *ATP13A2/PARK9* gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain.* 2017;140:287-305.
- 203 A. Di Fonzo, E. Monfrini, R. Erro, Genetics of movement disorders and the practicing clinician; who and what to test for? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018;18:37.
- 204 J. Bras, A. Verloes, S.A. Schneider, S.E. Mole, R.J. Guerreiro, Mutation of the parkinsonism gene *ATP13A2* causes neuronal ceroid-lipofuscinosis, *Hum. Mol. Genet.* 2012;21:2646–2650.

- 205 Erro R, Picillo M, Manara R, Pellecchia MT, Barone P. From PARK9 to SPG78: The clinical spectrum of ATP13A2 mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:272-273.
- 206 Kara, E., Tucci, A., Manzoni, C., Lynch, D. S. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016;139:1904-1918.
- 207 Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Amorim SC, Starling A, Nishimura A, et al. Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy is linked to chromosome 11q13. *Ann Neurol*. 2005;57:730–7.
- 208 Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Licinio L, Lezirovitz K, Cavacana N, et al. Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy: new observations, locus refinement, and exclusion of candidate genes. *Ann Hum Genet*. 2009;73:382–7.
- 209 Melo, U. S., Macedo-Souza, L. I., Figueiredo, T., et al. Overexpression of KLC2 due to a homozygous deletion in the non-coding region causes SPOAN syndrome. *Hum. Molec. Genet*. 2015;24:6877-6885.
- 210 Bohan TP, Azizi P. Allan-Herndon-Dudley syndrome: should the locus for this hereditary spastic paraplegia be designated SPG22? (Letter) *Arch Neurol*. 2004;61:1470–1.
- 211 Dumitrescu, A. M., Liao, X.-H., Best, T. B., Brockmann, K., Refetoff, S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am. J. Hum. Genet*. 2004;74:598.
- 212 Schwartz, C.E., May, M.M., Carpenter, N.J., Rogers, R.C., et al. Allan–Herndon–Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am. J. Hum. Genet*. 2005;77:41–53.
- 213 Boccone, L., Mariotti, S., Dessì, V., Pruna, D., Meloni, A., Loudianos, G. Allan–Herndon–Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur.J. Med. Genet*. 2010;53:392–395.



## ANEXO 1 – FORMAS GENÉTICAS DE PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA

Designação	Locus	Gene	Herança	Número OMIM	Fenótipo predominante	Características clínicas e de imagem
SPG1	Xq28	L1CAM	ligado ao X	303350	Complexo	Síndrome de Gareis-Mason; síndrome MASA, síndrome CRASH; hidrocefalia, agenesia do corpo caloso
SPG2	Xq22.2	PLP1	ligado ao X	312920	Complexo	Atrofia óptica, ataxia, alterações da substância branca, afasia, déficits cognitivos. Doença alélica de Pelizaeus-Merzbacher
SPG3A	14q22.1	ATL1	AD	182600	Puro	Início precoce, principalmente puro, pode se apresentar como síndrome de Silver. Neuropatia sensorial alélica a hereditária 1D
SPG4	2p22.3	ESPAÇO	AD	182601	Puro	Raramente demência, epilepsia, ataxia, tremor, neuropatia, doença do neurônio motor
SPG5A	8q12.3	CYP7B1	AR	270800	Puro	Ataxia cerebelar, ataxia espástica, atrofia óptica
SPG6	15q11.2	NIPA1	AD	600363	Puro	Tremor postural, convulsão
SPG7	16q24	SPG7	AR e AD	607259	Puro ou Complexo	Ataxia cerebelar, oftalmoplegia externa progressiva crônica, atrofia cerebelar
SPG8	8q24.13	KIAA0196	AD	603563	Puro	amiotrofia distal de membro inferior
SPG9A	10q24.1	ALDH18A1	AD	601162	Complexo	CMNSS, SPACGR, ataxia cerebelar, ELA-like
SPG9B	10q24.1	ALDH18A1	AR	616586	Complexo	Dismorfismo facial, tremor, retardo mental, microcefalia, atrofia do corpo caloso
SPG10	12q13.3	KIF5A	AD	604187	Puro	Comprometimento cognitivo, parkinsonism, surdez, retinite, neuropatia axonal. Alélico a CMT2

SPG11	15q21.1	AAP11	AR	604360	Complexo	TCC, parkinsonism, maculopatia, declínio cognitivo, ressonância magnética “orelhas de lince”. Alélico para ALS5 e síndrome de Kjellin
SPG12	19q13.32	RTN2	AD	604805	Puro	Sintomas urinários, sinais cerebelares e deformidade do pé em alguns
SPG13	2q33.1	HSPD1	AD	605280	Puro	Distonia. Síndrome alélica de hipomielinização e leucodistrofia
SPG14	3q27-q28	AAP14	AR	605229	Complexo	Comprometimento cognitivo, neuropatia motora distal
SPG15	14q24.1	ZFYVE26	AR	270700	Complexo	TCC, parkinsonismo, maculopatia, declínio cognitivo, ressonância magnética “orelhas de lince”. Alélico para ALS5 e síndrome de Kjellin
SPG16	Xq11.2	ASP16	ligado ao X	300266	Complexo	Início na infância, afasia, comprometimento cognitivo, distúrbios do esfíncter
SPG17	11q12.3	BSCL2	AD	270685	Complexo	Síndrome de Silver, amiotrofia distal
SPG18	8p1123	ERLIN2	AR	611225	Complexo	Declínio cognitivo, convulsões, luxação congênita do quadril
SPG19	9q	–	AD	607152	Puro	Sintomas urinários precoces, neuropatia leve
SPG20	13q13.3	AAP20	AR	275900	Complexo	Baixa estatura, disfunção cognitiva, disartria, amiotrofia distal. Síndrome de Troyer
SPG21	15q22.31	ACP33	AR	248900	Complexo	Síndrome do mastro. TCC, demência, amiotrofia distal, sinais extrapiramidais e cerebelares tardios
SPG22	Xq13.2	-	ligado ao X			Síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Hipoplasia muscular e hipotonia, contraturas

SPG23	1q32.1	DSTYK	AR	270750	Complexo	Síndrome de Lison. Lesões pigmentares da pele, vitiligo irregular, neuropatia periférica
SPG24	13q14	AAP24	AR	607584	Puro	Disartria espástica, sinais pseudobulbares
SPG25	6q23-q24.1	AAP25	AR	608220	Complexo	Hérnias de disco
SPG26	12p11.1-q14	B4GALNT1	AR	609195	Complexo	Amiotrofia distal, comprometimento cognitivo, disartria
SPG27	10q22.1-q24.1	–	AR	609041	Complexo	Neuropatia, comprometimento cognitivo, disartria
SPG28	14q22.1	DDHD1	AR	609340	Puro	Neuropatia axonal ou distúrbio oculomotor cerebelar
SPG29	1p31.1-p21.1	–	AD	609727	Complexo	Surdez, hérnia hiatal, pé cavo
SPG30	2q37.3	KIF1A	AR	610357	Puro	Neuropatia sensorial, sinais cerebelares. Alelo para HSN2
SPG31	2p11	REEP1	AD	609139	Puro	Neuropatia axonal, ataxia cerebelar, declínio cognitivo
SPG32	14q12-q21	–	AR	611252	Complexo	Comprometimento cognitivo, disrafia do tronco cerebral, atrofia cerebelar
SPG33	10q24.2	ZFYVE27	AD	610244	Puro	Deformidades do pé. Locus é controverso
SPG34	Xq24-q25	–	ligado ao X	300750	Puro	Marcha estereotipada e arrastada no início
SPG35	16q23.1	FA2H	AR	612319	Complexo	Declínio cognitivo, leucodistrofia, convulsões. Alelico para NBIA
SPG36	12q23-q24	–	AD	613096	Complexo	Neuropatia
SPG37	8p21.1-q13.3	SPG37	AD	611945	Puro	Lentamente progressivo

SPG38	4p16-p15	SPG38	AD	612335	Complexo	Síndrome de Silver, pé cavo
SPG39	19p13.2	PNPLA6	AR	612020	Complexo	Neuropatia axonal, atrofia da medula espinhal, atrofia muscular distal em todos os membros. Alelica a Oliver–McFarlane, Síndromes de Laurence-Moon, Gordon Holmes e Boucher-Neuhauser
SPG40	Desconhecido	--	AD	--	Puro ou complexo	Hiperreflexia dos membros superiores, déficit de memória
SPG41	11p14.1-p11.2	SPG41	AD	613364	Puro	Amiotrofia nas mãos
SPG42	3q25.31	SLC33A1	AD	612539	Puro	Pes cavus em alguns
SPG43	19q12	C19ORF12	AR	615043	Complexo	Amiotrofia distal, contraturas do joelho/tornozelo. Alelico para NBIA
SPG44	1q42.13	GJC2	AR	613206	Complexo	Alterações da substância branca, alélicas à doença semelhante a Pelizaeus-Merzbacher 1
SPG45	10q24.3-q25.1	NT5C2	AR	613162	Complexo	Comprometimento cognitivo, anormalidades oculares, SPG65 por HUGO
SPG46	9p13.3	GBA2	AR	614409	Complexo	TCC, neuropatia axonal, catarata, atrofia do mesencéfalo, “sinal do beija-flor”
SPG47	1p13.2	AP4B1	AR	614066	Complexo	Deformidade do pé, microcefalia
SPG48	7p22.1	AP5Z1	AR	613647	Puro	Incontinência urinária, progressão lenta
SPG49	14q32.31	TECPR2	AR	615031	Complexo	TCC, neuropatia axonal
SPG50	7q22.1	AP4M1	AR	612936	Complexo	Comprometimento cognitivo, alterações da substância branca, TCC, atrofia cerebelar

SPG51	15q21.2	AP4E1	AR	613744	Complexo	Hipotonia neonatal, fcies dismórfica, déficit cognitivo, microcefalia, convulsões, riso estereotipado
SPG52	14q12	AP4S1	AR	614067	Complexo	Caráter tímido, baixa estatura, deformidade do p, convulsões, comprometimento cognitivo
SPG53	8p22	VPS37A	AR	614898	Complexo	Início precoce, anormalidades esqueléticas, comprometimento cognitivo, hipertricosose
SPG54	8p11.23	DDHD2	AR	615033	Complexo	TCC, incontinência urinária/fecal, siringe (50%), estrabismo, hipoplasia do nervo óptico
SPG55	12q24.31	C12ORF65	AR	615035	Complexo	Atrofia ptica, neuropatia
SPG56	4q25	CYP2U1	AR	615030	Complexo	Neuropatia sensório-motora axonal
SPG57	3q12.2	TFG	AR	615658	Complexo	Atrofia ptica, neuropatia, contraturas
SPG58	17p13.2	KIF1C	AR e AD	–	Complexo	Ataxia, coreia, hipodontia, atraso no desenvolvimento, baixa estatura. Mais suave quando heterozigoto. Alelico ao SPAX2
SPG59	15q21.2	USP8	AR	--	Complexo	Nistagmo, comprometimento cognitivo leve, pes equinovarus
SPG60	3p22.2	WDR48	AR	--	Complexo	Nistagmo, neuropatia
SPG61	16p12.3	ARL6IP1	AR	615685	Complexo	Polineuropatia motora e sensorial, mutilação da acropatia
SPG62	10q24.3	ERLIN1	AR	615681	Complexo	Início precoce, ataxia, amiotrofia distal
SPG63	1p13.3	AMPD2	AR	615686	Complexo	Baixa estatura, alterações da substância branca, TCC

SPG64	10q24.1	ENTPD1	AR	615683	Complexo	Amiotrofia, agressividade, microcefalia, sinais cerebelares, comprometimento cognitivo
SPG65	10q24.32-q24.33	NT5C2	AR	--	Puro ou complexo	Amiotrofia pura ou complexa, dificuldade de aprendizagem, pes equinovarus (sobreposição com SPG45)
SPG66	5q32	ARSI	AR	--	Complexo	Amiotrofia, pes equinovarus, neuroaptia sensório-motora grave, colpocefalia, hipoplasia do corpo caloso
SPG67	2q33.1	PGAP1	AR	615802	Complexo	Amiotrofia, dismielinização, agenesia do corpo caloso
SPG68	11q13.1	FLRT1	AR	--	Complexo	Atrofia óptica, nistagmo, amiotrofia leve, neuropatia periférica
SPG69	1q31	RAB3GAP2	AR	--	Complexo	Catarata, surdez, comprometimento cognitivo
SPG70	12q13.3	MARS	AR	--	Complexo	Amiotrofia, contraturas. Alelico com CMT2U
SPG71	5p13.3	ZFR	AR	--	Puro	Início precoce
SPG72	5q31.2	REEP2	AR e AD	615625	Puro	Início muito precoce, tremor leve, pé cavo
SPG73	19q13.33	CPT1C	AD	616282	Puro	Início adulto, atrofia muscular leve e deformidades do pé
SPG74	1q42.1	IBA57	AR	616451	Complexo	Neuropatia motora axonal, pé cavo, atrofia óptica. Síndrome de disfunções alélicas múltiplas mitocondriais tipo 3
SPG75	19q13.1	MAG	AR	616680	Complexo	Nistagmo, comprometimento cognitivo, perda sensorial. Também Pelizaeus-Merzbacher-like
SPG76	11q13.1	CAPN1	AR	616907	Complexo	Deformidades do pé, disartria, ataxia. Início adulto

SPG77	6p25.1	FARS2	AR	617046	Puro	Amiotrofia de membros inferiores em 1 paciente. Alélico com deficiência de fosforilação oxidativa combinada-14
SPG78	1p36.1	ATP13A2	AR	617225	Complexo	Parkinsonismo juvenil, paralisia do olhar vertical, déficit cognitivo, ataxia. Alélico com síndrome de Kufor-Rakeb
SPG79	4p13	UCHL1	AR	615491	Complexo	Atrofia ótica, neuropatia periférica, ataxia cerebelar e comprometimento cognitivo
SPG80	9p13.3	UBAP1	AD	618418	Puro	Sinais cerebelares e comprometimento cognitivo leve
SPG81	2p23.3	SELENOI	AR	618768	Complexo	Atraso no desenvolvimento motor, intelectual e na fala. Úvula bífida, microcefalia, convulsões e anomalias oculares variáveis
SPG82	17q25.3	PCYT2	AR	618770	Complexo	Desenvolvimento intelectual prejudicado, nistagmo, deficiência visual e convulsões. Atrofia cerebral e cerebelar progressiva, hiperintensidades da substância branca
SPG83	1p34.1	HPDL	AR	618994	Puro	Mialgia ou disartria leve
SPG84	22q11.21	PI4KA	AR	619621	Complexo	Desenvolvimento intelectual prejudicado, nistagmo, urgência urinária, contraturas articulares
SPG85	8p11.21	RNF170	AR	619686	Complexo	Atrofia ótica, disartria, disfagia, ataxia, incontinência urinária, polineuropatia axonal e atrofia cerebelar
SPG86	6p21.33	ABHD16A	AR	619735	Complexo	Atraso global do desenvolvimento, contraturas articulares, deformidades nos pés ou tornozelos, convulsões, corpo caloso fino e anormalidades da substância branca
SPG87	14q24.3	TMEM63C	AR	619966	Puro ou Complexo	Deficiência intelectual leve e problemas de fala

## ANEXO 2 – TRABALHOS PUBLICADOS NA LITERATURA MÉDICA INCLUÍDOS NESTA REVISÃO

Primeiro autor, ano	Genes mutados	Herança	Idade ao exame	Gênero	Distúrbios do movimento	Outros sinais neurológicos	Anormalidades no exame de neuroimagem e eletrofisiológico	Resposta à Levodopa
Ewelina E-Dobkowska (2015)	<i>SPG4</i>	AD	ND	F	Mioclonia	Déficit cognitivo	ND	ND
S T de Botat al. (2010)	<i>SPG4</i>	AD	ND	ND	Tremor	ND	ND	ND
K. Svenstrup et al. (2011)	<i>SPG6</i>	AD	43	F	Distonia facial, tremor postural	Epilepsia, disartria, lentificação de sácades, paraparesia, síndrome piramidal em MMII, atrofia distal em membros superiores, hipopalestesia	RM do encéfalo: normal	ND
Christine Tranchant et al. (2017)	<i>SPG7</i>	AR	68	F	Tremor de intenção em membros superiores, Hipomimia	Restrição do olhar em miradas superiores, instabilidade postural, dismetria, disdiadococinesia, espasticidade e hiperreflexia de MMII	RM do encéfalo: Hiperressinal em T2 em corpo estriado, ponte e substância branca supratentorial	ND
Sara M Schaefer et al. (2018)	<i>SPG7</i>	AR	40	M	Distonia de membro	Espasticidade em membros inferiores, síndrome piramidal, dismetria	RM do encéfalo: normal	Não
Devin Hall et al. (2017)	<i>SPG7</i>	AR	26	F	Distonia focal (laringea)	Espasticidade e piramidalismo sem paresia em membros inferiores	RM coluna cervical: leve achatamento da medula. Laringovideoscopia:	ND



							função laríngea normal com espasmo ocasional consistente com disfonia espasmódica adutora.	
Stefania Magri et al. (2018)	SPG7	AR	25	F	Parkinsonismo (Brdicinesia e rigidez), flutuações motoras e discinesias de pico de dose	Instabilidade de marcha e equilíbrio, paraparesia espástica, ataxia	123I-ioflupane SPECT: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado bilateralmente. RM do encéfalo: normal	Sim
Beatriz De la Casa-Fages et al. (2019)	SPG7	AR	45	M	Parkinsonismo (bradicinesia, tremor de repouso)	Disartria cerebelar, ataxia de marcha	RM do encéfalo: atrofia cortical e cerebelar	ND
Beatriz De la Casa-Fages et al. (2019)	SPG7	AR	38	M	Mioclonia, distonia cervical, tremor	Hiperreflexia, ataxia de marcha	RM do encéfalo: atrofia cortical	ND
Beatriz De la Casa-Fages et al. (2019)	SPG7	AR	69	M	Parkinsonismo (bradicinesia e rigidez)	Déficit cognitivo, espasticidade, ataxia de marcha	RM do encéfalo: atrofia cortical e cerebelar 99mTc-TRODAT-1: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado	ND
Koen L. I. van	SPG7	AR	52	F	Distonia cervical	Paraplegia espástica e ataxia	ND	ND

Gassen wt al. (2012)								
Koen L. I. van Gassen wt al. (2012)	<i>SPG7</i>	AR	58	F	Parkinsonismo, distonia cervical	Paraplegia espástica e ataxia	ND	ND
Marie Coutelier et al. (2015)	<i>SPG9B</i>	AR	35	M	Tremor postural	Déficit intelectual, dismorfia facial, microcefalia, paraparesia espástica, síndrome piramidal, hipopalestesia	ND	ND
Marie Coutelier et al. (2015)	<i>SPG9B</i>	AR	32	M	Tremor postural	Déficit intelectual, paraparesia espástica, síndrome piramidal, hipopalestesia	RM do encéfalo: normal	ND
Marie Coutelier et al. (2015)	<i>SPG9B</i>	AR	76	F	Tremor de repouso	Déficit intelectual, paraparesia espástica, síndrome piramidal, hipopalestesia, pés cavus	RM do encéfalo: atrofia cortical frontotemporal	ND
Maria Steenhof et al. (2018)	<i>SPG9B</i>	AR	19	M	Tremor postural	Paraparesia espástica, epilepsia	RM do encéfalo: normal	ND
Eva López et al. (2015)	<i>SPG10</i>	AD	38	M	Parkinsonismo	Espasticidade em membros inferiores, síndrome piramidal	ND	ND
Eva López et al. (2015)	<i>SPG10</i>	AD	70	M	"sinais extrapiramidais"	Espasticidade em membros inferiores, síndrome piramidal	RM do encéfalo: atrofia cortical difusa	ND

Jessica Duis et al. (2017)	SPG10	AD	5	F	Mioclonia e movimentos coreiformes (incluindo a língua)	Atraso global do desenvolvimento, hipotonia, disfagia, deficiência visual cortical, palidez de nervos ópticos	Eletroencefalograma: lentidão difusa. ausência de paroxismos epileptiformes. Sem correlação eletrográfica com movimentos mioclônicos. RM do encéfalo: hiperssinal em T2 em ponte	ND
Cyril Goizet et al. (2008)	SPG10	AD	70	F	Parkinsonismo, tremor postural em mãos	Paraparesia espástica, síndrome piramidal, amiotrofia, hipopalestesia, hipoestesia	RM do encéfalo: normal	ND
Cyril Goizet et al. (2008)	SPG10	AD	42	F	Parkinsonismo	Paraparesia espástica, síndrome piramidal, hipopalestesia, hipoestesia	ENMG: PNP SM axonal	ND
Cyril Goizet et al. (2008)	SPG10	AD	18	M	Tremor postural em mãos	Paraparesia espástica, síndrome piramidal, hipopalestesia, hipoestesia	RM do encéfalo: normal	ND
Paola S Denoraet al. (2019)	SPG11	AR	20	M	Tremor de MMSS	Disfunção cognitiva, espasticidade de MMII	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso	ND
C. M. Everett (2012)	SPG11	AR	25	M	Tremor postural em MSE	Disartria, espasticidade em MSD e MMII, hiperreflexia nos MMII	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, atrofia cerebral difusa, hiperintensidades em T2 periventriculares	ND

							EMG: neuropatia motora difusa	
C. M. Everett (2012)	SPG11	AR	21	F	Prarkinsonismo assimétrico (hipomimia, hipocinesia, bradicinesia e tremor de repouso em mão direita, rigidez)	Sácades hipométricas horizontal, paraparesia espástica leve, ataxia leve	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidades em T2 periventriculares	ND
Susanne A. Schneider et al. (2012)	SPG11	AR	19	M	Tremor postural em mãos	Disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, disdiadococinesia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso	ND
Adeline Vanderver et al. (2012)	SPG11	AR	20	F	Distonia em pé	Déficit cognitivo, Disartria, disфонia, paraparesia espástica combinada com rigidez, disestesias nos membros inferiores	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, sinal das orelhas do lince	Sim
Adeline Vanderver et al. (2012)	SPG11	AR	24	M	Parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, freezing)	Disartria, paraparesia espástica, ataxia apendicular	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, sinal das orelhas do lince EMG: neuropatia motora crônica comprimento dependente	Sim
Adeline Vanderver et al. (2012)	SPG11	AR	25	F	Distonia em pés	Disartria, paraparesia espástica, rigidez em membros, atrofia muscular distal	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, sinal das orelhas do lince	Sim

Qiao Wei et al. (2019)	SPG11	AR	21	M	Tremor	Dificuldade de marcha, Espasticidade de membros inferiores	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso e sinal das orelhas de lince	ND
Boukhris A et al. (2009)	SPG11	AR	25	ND	Discinesia facial	Declínio cognitivo, Dificuldade de marcha, hiperreflexia	ND	ND
Liena EO Elsayed et al. (2016)	SPG11	AR	36	F	Parkinsonismo (tremor de repouso, rigidez)	Disartria, disfagia, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia	ND	ND
Ingrid Faber et al. (2018)	SPG11	AR	39	M	Parkinsonismo (bradicinesia, tremor de repouso, rigidez, hipomímia)	Paraparesia espástica	99mTc-TRODAT-1: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado bilateralmente	Não
Ingrid Faber et al. (2018)	SPG11	AR	42	F	Parkinsonismo (bradicinesia e rigidez), tremor de ação	Declínio cognitivo, paraparesia espástica, ataxia	99mTc-TRODAT-1: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado bilateralmente	Não
Ingrid Faber et al. (2018)	SPG11	AR	42	M	Parkinsonismo (bradicinesia e rigidez), tremor de ação, tremor postural	Declínio cognitivo, paraparesia espástica	99mTc-TRODAT-1: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado bilateralmente	Não

Ingrid Faber et al. (2018)	SPG11	AR	33	M	Parkinsonismo (bradicinesia, tremor de repouso, rigidez, hipomimia), tremor de ação, tremor postural	Declínio cognitivo, paraparesia espástica	99mTc-TRODAT-1: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado bilateralmente	Não
Ingrid Faber et al. (2018)	SPG11	AR	47	F	Distonia, Parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, hipomimia)	Declínio cognitivo, paraparesia espástica	99mTc-TRODAT-1: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado bilateralmente	Não
Ingrid Faber et al. (2018)	SPG11	AR	58	M	Distonia	Declínio cognitivo, paraparesia espástica	99mTc-TRODAT-1: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em região do corpo estriado bilateralmente	Não
Eleanna Kara et al. (2016)	SPG11	AR	30	M	Distonia oromandibular	Paraparesia espástica	ND	ND
Eleanna Kara et al. (2016)	SPG11	AR	42	F	Parkinsonismo	Paraparesia espástica, epilepsia, atrofia óptica severa	ND	ND
Eleanna Kara et al. (2016)	SPG11	AR	35	F	Tremor postural em mãos	Paraparesia espástica	ND	ND

Subhashie Wijemann e et al. (2015)	SPG11	AR	11	M	Distonia dopa responsiva, tremor distônico, parkinsonismo (tremor de repouso e instabilidade postural), discinesia coreiforme	TDAH, espasticidade MMII, síndrome piramidal	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidade de sinal na substância branca em T2 123I-ioflupano tomografia (DaT-SPECT): redução dos marcadores de captação dopaminérgica putaminal bilateral	Sim
G. Yoon et al. (2013)	SPG11	AR	17	F	Distonia facial	Disfunção cognitiva, paraparesia espástica, alteração na coordenação	ND	ND
Coro Paisán-Ruiz et al. (2010)	SPG11	AR	27	M	Tremor postural e tarefa específica (escrita), distonia laríngea, distonia em mão, parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, hipomímia)	Disartria, paraparesia espástica, hiperreflexia	RM do encéfalo: atrofia de corpo caloso DaT-SPECT mostrou diminuição bilateral captação putaminal e caudada	ND
C. Paisán-Ruiz et al. (2008)	SPG11	AR	24	M	Distonia cervical e em membros	Disartria, oftalmoplegia, paraplegia espástica, hiperreflexia, ataxia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, atrofia cortical e cerebelar. ENMG: PNP axonal	ND
Giovanni Stevanin et al. (2008)	SPG11	AR	28	F	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia, rigidez, tremor de	Comprometimento cognitivo, paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso e atrofia cortical	ND

					repouso), tremor de ação			
Giovanni Stevanin et al. (2008)	SPG11	AR	22	M	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia, rigidez, tremor de repouso)	Comprometimento cognitivo, paraparesia espástica, hiperreflexia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso e atrofia cortical	ND
Giovanni Stevanin et al. (2008)	SPG11	AR	25	M	Distonia facial	Comprometimento cognitivo, paraparesia espástica, hiperreflexia, pés cavus	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso e atrofia cortical	ND
Giovanni Stevanin et al. (2008)	SPG11	AR	28	F	Distonia facial e lingual	Comprometimento cognitivo, paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso e atrofia cortical	ND
Mathieu Anheim et al. (2009)	SPG11	AR	28	F	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia, rigidez, tremor de repouso) e tremor postural assimétrico	Deficiência intelectual, hiperreflexia, piramidalismo, hipopalestesia	RM do encéfalo: normal. ENMG: neuropatia sensorial axonal dos membros inferiores 23I-ioflupano SPECT: redução dos marcadores dopaminérgicos em região nigro-estriatal bilateral	Sim



Mathieu Anheim et al. (2009)	SPG11	AR	20	M	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia e tremor de repouso)	Nistagmo evocado em miradas para direita, hipopalestesia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidade de substância branca em T2 ENMG: neuropatia periférica sensório-motora axonal 23I-ioflupano SPECT: redução dos marcadores dopaminérgicos em região nigro-estriatal bilateral	Não
Daniela Burguez et al. (2017)	SPG11	AR	30	ND	Parkinsonismo	Déficit intelectual, disartria, paraparesia espástica, ataxia	RM do encéfalo: sinal das orelhas do linco, atrofia cortical	ND
Arianna Guidubaldi et al. (2010)	SPG11	AR	32	F	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia e tremor de repouso, instabilidade postural), discinesias de pico de dose de levodopa	Déficit cognitivo, disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia, pés cavus, atrofia muscular distal	RM do encéfalo: afinamento de corpo caloso, atrofia cortical e cerebelar, hiperintensidade de sinal em T2 em substância branca cerebral ENMG: neuropatia sensorimotor axonal periférica dos membros inferiores. 123I-ioflupano (SPECT): redução dos marcadores dopaminérgico em	Sim

							corpo estriado bilateral	
Benoit Rivoise et al. (2014)	SPG15	AR	26	F	Tremor de ação fino de membros superiores, Rigidez em membros superiores	Disartria, declínio cognitivo, paraparesia, espasticidade dos membros inferiores, hiperreflexia e dismetria	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, sinal das orelhas do linco	Sim. Tremor e marcha
Atila Ersen et al. (2020)	SPG15	AR	ND	F	Tremor de repouso e postural de alta amplitude e baixa frequência em MMSS	Deficit intelectual, disartria, dificuldade de marcha, polineuropatia axonal sensório-motora nos membros inferiores, hiperreflexia nos membros inferiores	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidades em T2 da substância branca cerebral. Eletromiografia: Polineuropatia axonal sensório-motora nos membros inferiores	ND
Picillo Marina et al. (2017)	SPG15	AR	30	F	Tremor ortostático lento responsivo à levodopa	Retardo mental moderado, marcha espástica e levemente atáxica	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso EMG: tremor de baixa frequência, de 9 Hz, que não foi coerente entre os músculos homólogos dos membros inferiores. Polineuropatia sensitivo-motora axonal	Sim
Amir Boukhris et al. (2008)	SPG15	AR	30	M	Discinesia facial, tremor em mãos	Déficit cognitivo, disartria pseudobulbar, paraparesia espástica,	ND	ND

						síndrome piramidal, ataxia		
Araujo F M M et al. (2020)	SPG15	AR	17	M	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia, rigidez, lentificação da marcha), discinesia induzida pela levodopa	Espasticidade leve dos membros inferiores	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso e sinal das orelhas do lince [99mTc] TRODAT-1 SPECT: redução simétrica severa dos marcadores dopaminérgicos nos estriados	Sim
Martial Mallaret et al. (2013)	SPG15	AR	22	F	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia, tremor de repouso, hipomímia)	Disartria, sácades hipométricas, paraparesia espástica	RM do enéfalo: afinamento do corpo caloso. 231-ioflupano SPECT: redução dos marcadores dopaminérgicos em região nigro-estriatal bilateral	Sim
Julia Schicks et al. (2011)	SPG15	AR	20	M	Parkinsonismo assimétrico (bradicinesia, tremor de repouso, rigidez)	Déficit intelectual, paraparesia espástica	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, atrofia cerebelar e fronto- temporal, lesões da substância branca periventricular	Sim
Sylvain Hanein et al. (2008)	SPG15	AR	ND	M	Distonia oromandibular e em MMSS	Déficit cognitivo, disartria, paraparesia espástica	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidade de sinal em T2, atrofia cortical e cerebelar ENMG: PNP axonal	ND

C. Goizet et al. (2009)	SPG15	AR	31	F	Tremor em mãos	Deficiência intelectual, paraparesia espástica, síndrome piramidal, epilepsia	ND	ND
C. Goizet et al. (2009)	SPG15	AR	17	M	Tremor em mãos	Atraso no desenvolvimento intelectual, paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encefalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidade em T2 da substância branca cerebral	ND
Christos Proukakis et al. (2004)	SPG20	AR	57	M	Coreia, atetose	Labilidade emocional, disartria, disfagia, espasticidade e piramidalismo em MMII, atrofia distal	ND	ND
Leila Dardour et al. (2017)	SPG20	AR	24	M	Discinesia	Deficiência intelectual, disartria, tetraspasticidade, ataxia apendicular	RM do encefalo: hiperintensidade de sinal em T2 em substancia branca posterior	ND
Leila Dardour et al. (2017)	SPG20	AR	17	M	Discinesia	Deficiência intelectual, tetraspasticidade	RM do encefalo: hiperintensidade de sinal em T2 em substancia branca	ND
Leila Dardour et al. (2017)	SPG20	AR	7	F	Tremor de intenção	Disartria, paraparesia espástica, ataxia	RM do encefalo: hiperintensidade de sinal em T2 em substancia branca	ND
Ronen Spiegel et al. (2016)	SPG20	AR	8	ND	Tremor de intenção em mãos e tremor de repouso	Atraso global do desenvolvimento, disartria, hipotonia, paraparesia espástica, síndrome piramidal, atrofia de membros	RM do encéfalo: normal	ND

Michael A. Simpson et al. (2003)	SPG21	AR	60	ND	Discinesia oromandibular e movimentos atetóides em dedos	Demencia, reflexos primitivos, disfagia, paraparesia espástica	ND	ND
Michael A. Simpson et al. (2003)	SPG21	AR	62	ND	Discinesia oromandibular e movimentos atetóides em dedos	Demencia, distúrbio psiquiátrico, reflexos primitivos, disfagia, paraparesia espástica	ND	ND
Michael A. Simpson et al. (2003)	SPG21	AR	51	ND	Discinesia oromandibular e movimentos atetóides em dedos	Demencia, reflexos primitivos, disfagia, paraparesia espástica	ND	ND
Edith C H Friesema et al. (2004)	SPG22	AD	6	M	Distonia em membros	Retardo mental e no desenvolvimento da fala, hipotonia	ND	ND
Edith CH Friesema at al. (2006)	SPG22	Ligada ao X	8	M	Discinesia paroxística	Microcefalia, retardo mental, atraso no desenvolvimento da fala, hipotonia, hiperreflexia, epilepsia	ND	ND
Edith CH Friesema at al. (2006)	SPG22	Ligada ao X	6	M	Discinesia paroxística	Retardo mental, atraso no desenvolvimento da fala, hipotonia, hiperreflexia	ND	ND
Edith CH Friesema at al. (2006)	SPG22	Ligada ao X	4	M	Discinesia paroxística	Microcefalia, retardo mental, atraso no desenvolvimento da fala, hipotonia, hiperreflexia, epilepsia	ND	ND
Edith CH Friesema at al. (2006)	SPG22	Ligada ao X	7	M	Discinesia paroxística	Retardo mental, atraso no desenvolvimento da fala, hipotonia, hiperreflexia, epilepsia	ND	ND

Charles E. Schwartz et al. (2005)	SPG22	Ligada ao X	22	M	Movimentos atetóides de membros	Contraturas dos membros inferiores, hiperreflexia, atrofia muscular	TCC: aumento ventricular com fluido subdural em regiões frontais, atrofia cerebral	ND
Charles E. Schwartz et al. (2005)	SPG22	Ligada ao X	40	M	Movimentos atetóides em mãos	Disartria, hiperreflexia, hipertonia, escoliose, contratura em joelhos, nunca andou	ND	ND
Charles E. Schwartz et al. (2005)	SPG22	Ligada ao X	6	M	Movimentos atetóides em mãos	Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipertonia de membros e hiperreflexia	ND	ND
Loredana Boccone et al. (2010)	SPG22	Ligada ao X	5	M	Tremor, distonia facial, cervical e em membros, discinesia paroxística e cinesiogênica	Retardo mental, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia, escoliose, epilepsia	RM do encéfalo: dilatação bilateral do sistema ventricular, hipomielinização, atrofia cortical e subcortical	ND
Amir Boukhris et al. (2013)	SPG26	AR	16	M	Discinesia	Deficiência intelectual, disartria, paraparesia espástica	ND	ND
Amir Boukhris et al. (2013)	SPG26	AR	64	M	Distonia cervical e tremor distônico	Deficiência intelectual, paraparesia espástica	ND	ND
Amir Boukhris et al. (2013)	SPG26	AR	56	M	Distonia de membros e orofacial, tremor distônico	Deficiência intelectual, disartria, paraparesia espástica, escoliose	RM do encéfalo: atrofia cortical, hiperintensidade de sinal em T2 em substância branca	ND

Amir Boukhris et al. (2013)	SPG26	AR	39	F	Discinesia orofacial	Deficiência intelectual, disartria, paraparesia espástica	RM normal	ND
Pascale Ribai et al. (2006)	SPG27	AR	26	F	Tremor de ação e postural MMSS	Paraparesia espástica, síndrome piramidal, hipoestesia	RM do encéfalo: normal	ND
Picillo Marina et al. (2017)	SPG31	AD	74	F	Tremor ortostático	Síndrome piramidal leve	RM do encéfalo: Normal EMG: tremor nas pernas de 18 Hz, altamente coerente entre os músculos homólogos dos membros inferiores.	Não
Cyril Goizet et al. (2011)	SPG31	AD	45	M	Tremor postural	Paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: normal	ND
Cyril Goizet et al. (2011)	SPG31	AD	68	F	Tremor postural	Estrabismo, paraparesia espástica, síndrome piramidal	ND	ND
Roberto Erro et al. (2014)	SPG31	AD	63	F	Tremor ortostático	hiperreflexia, hipoestesia em MMII	ENMG: tremor ortostático em 15 Hz. Estudo de condução nervosa: Neuropatia periférica sensorial leve.	ND
Matthew Bengier et al. (2019)	SPG35	AR	4	M	Hipomímia, rigidez assimétrica em membros superiores, distonia em membros inferiores	Paraparesia, síndrome piramidal	RM do encéfalo: deposição simétrica bilateral de ferro em região de substância nigra e globo palido. Hiper-intensidade de sinal T2 em	Não

							substância branca profunda e periventricular. Atrofia cerebelar leve. SPECT TRODAT: normal	
Michael C. Kruer et al. (2010)	SPG35	AR	20	M	Distonia generalizada	Disfunção cognitiva, epilepsia, disartria, estrabismo divergente, palidez de nervos ópticos, tetraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia	RM do encéfalo: hipointensidade do globo palido em T2, consistente com deposição de ferro. Hiperintensidade em T2 em regiões periventriculares . Atrofia pontocerebelar, atrofia cerebral leve e afinamento do corpo caloso.	ND
Tim W. Rattay et al. (2019)	SPG35		23	F	Distonia, rigidez	Deficit intelectual, atrofia óptica, disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, epilepsia	RM do encéfalo: afinamento de corpo caloso, hiperintensidade de sinal e em T2, atrofia cortical.	ND
Tim W. Rattay et al. (2019)	SPG35	AR	10	M	Distonia	Déficit cognitivo, anartria, apraxia oculomotora, paraparesia espástica, síndrome piramidal, epilepsia	RM do encéfalo: afinamento de corpo caloso, hiperintensidade de sinal em T2, atrofia cortical parietal e atrofia cerebelar, hipointensidade em T2 em GPs	ND



Tim W. Rattay et al. (2019)	SPG35	AR	10	F	Mioclonia, distonia	Déficti cognitivo, disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, convulsão febril	RM do encéfalo: afinamento de corpo caloso, hiperintensidade de sinal em T2, atrofia cortical parietal e atrofia cerebelar, hipointensidade em T2 em GPs	ND
Tim W. Rattay et al. (2019)	SPG35	AR	18	F	Distonia em MMII	Déficti cognitivo, disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: afinamento de corpo caloso, hiperintensidade de sinal em T2, atrofia cortical parietal e atrofia cerebelar, hipointensidade em T2 em GPs	ND
Li Cao et al. (2013)	SPG35	AR	35	M	Distonia em membros superiores	Disfonia, disartria, disfagia, declínio cognitivo, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia, epilepsia	RM do encéfalo: hipointensidade de sinal em globo pálido, leucodistrofia, afinamento do corpo caloso, atrofia cortical e cerebelar	ND
Katherine J. Dick et al. (2010)	SPG35	AR	31	F	Discinesia lingual, distonia em MMSS	Disartria, disfagia, atrofia óptica, paralisia do olhar conjugado superior, epilepsia, paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: hiperintensidade de sinal em substância branca em T2, atrofia cortical e cerebelar	Sim
Kuntal Sem et al. (2020)	SPG39	AR	50	F	Parkinsonismo (Tremor de repouso e bradicinesia)	Nistagmo, atrofia em panturrilhas, paraparesia, síndrome piramidal	SPECT Trodat: redução na captação de marcadores dopaminérgicos em	Sim. Parkinsonismo

							região do corpo estriado à esquerda	
Darius Ebrahimi-Fakhari et al. (2020)	SPG43/MPA N	AR	22	F	Distonia e parkinsonismo	Comprometimento cognitivo, atrofia óptica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: acúmulo de ferro em núcleos da base	ND
Darius Ebrahimi-Fakhari et al. (2020)	SPG43/MPA N	AR	34	M	Distonia e parkinsonismo	Comprometimento cognitivo, atrofia óptica, síndrome piramidal, neuropatia	RM do encéfalo: acúmulo de ferro em núcleos da base, atrofia cerebral e cerebelar	ND
Darius Ebrahimi-Fakhari et al. (2020)	SPG43/MPA N	AR	36	F	Distonia e parkinsonismo	Comprometimento cognitivo, atrofia óptica, síndrome piramidal, neuropatia	RM do encéfalo: acúmulo de ferro em núcleos da base, atrofia cerebral e cerebelar	ND
Darius Ebrahimi-Fakhari et al. (2020)	SPG43/MPA N	AR	29	M	Distonia e parkinsonismo	Atrofia óptica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: acúmulo de ferro em núcleos da base	ND
Jennifer L. Orthmann-Murphy et al. (2009)	SPG44	AR	36	M	Tremor em MMSS	Disartria, paraparesia espástica, ataxia, pés cavus, epilepsia	RM do encéfalo: hipomielinização	ND
Elodie Martin et al. (2013)	SPG46	AR	30	F	Distonia cervical e facial	Demência predomínio frontal, Disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, atrofia cerebral	ND
Elodie Martin et al. (2013)	SPG46	AR	30	M	Discinesia facial e tremor de ação em MMSS	Déficit cognitivo, disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia, hipopalestesia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, atrofia cerebral e cerebelar	ND

Yi-Jing Yang et al. (2016)	SPG46	AR	14	M	Tremor em mãos	Comprometimento cognitivo, disartria, paraparesia espástica, sinais piramidais, ataxia apendicular	RM do encéfalo: hiperintensidade de sinal em T2 em substância branca	ND
Amir Boukhris et al. (2010)	SPG46	AR	30	M	Discinesia facial, tremor de intenção em mãos	Declínio cognitivo, disartria pseudo-bulbar, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia, hipopalestesia, pés cavus, escoliose	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso. Atrofia cerebral e cerebelar	ND
Vikram V. Holla et al. (2020)	SPG46	AR	21	F	Distonia cervical, tremor cefálico não-não	Restrição do olhar em miradas superiores, marcha espástica-atáxica, síndrome piramidal, ataxia apendicular	RM do encéfalo: atrofia do corpo caloso e cerebelar	ND
Vikram V. Holla et al. (2020)	SPG46	AR	23	M	Distonia em MMSS, tremor distônico em MMSS	Déficit cognitivo, restrição do olhar em miradas superiores, disartria, marcha espástica-atáxica, síndrome piramidal, ataxia apendicular	RM do encéfalo: atrofia do corpo caloso e cerebelar	ND
Darius Ebrahimi-Fakhari et al. (2017)	SPG47	AR	6	F	Distonia generalizada	Microcefalia, atraso no desenvolvimento da fala e motor, hipotonia, paraparesia espástica, hiperreflexia	RM do encéfalo: agenesia do corpo caloso, hiperintensidade em T2 em substância branca cerebral	ND
Mahesh Kamate et al. (2019)	SPG48	AR	36	M	Distonia em membros superiores e inferiores	Dificuldade de marcha, espasticidade em MMII, síndrome piramidal	RM do encéfalo: hiperintensidade em T2 em substância branca	ND

Jennifer Hirst et al. (2016)	SPG48	AR	60	F	Parkinsonismo assimétrico (hipomímia, bradicinesia, rigidez, tremor de repouso), Distonia em pé	Paraparesia espástica, disartria, ataxia, polineuropatia	RM do encéfalo: atrofia cortical, sinal das orelhas do lince	ND
Jennifer Hirst et al. (2016)	SPG48	AR	40	M	Distonia em membros, bradicinesia	Deficiência intelectual, Paraparesia espástica, disartria, ataxia, polineuropatia	RM do encéfalo: hiperintensidade de sinal em T2	ND
Jennifer Hirst et al. (2016)	SPG48	AR	13	M	Mioclona, distonia de membros	Deficiência intelectual, paraparesia espástica, ataxia, sácades hipométricas	RM do encéfalo: leucoencefalopatia, afinamento do corpo caloso	ND
Christelle Tesson et al. (2012)	SPG49	AR	11	F	Distonia em MMSS	Paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: normal	ND
Christelle Tesson et al. (2012)	SPG49	AR	5	M	Distonia em MMSS	Paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso e atrofia cortical	ND
Yifat Zivony-Elboum et al. (2012)	SPG53	AR	3	F	Distonia	Dífcit cognitivo, atraso da fala, paraparesia espástica, hiperreflexia	RM do enéfalo: normal	ND
Yifat Zivony-Elboum et al. (2012)	SPG53	AR	6	F	Distonia	Dífcit cognitivo, atraso da fala, paraparesia espástica, hiperreflexia	RM do enéfalo: normal	ND
Hiroshi Doi et al. (2014)	SPG54	AR	10	ND	"Sinais extrapiramidais"	Deficit intelectual, disartria, estrabismo, paraparesia espástica, hiperreflexia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidade de sinal em T2 em	ND

							substancia branca, sinal das orelhas do linco	
Hiroshi Doi et al. (2014)	SPG54	AR	39	ND	Tremor cefálico e postural em membros	Deficit intelectual, disartria, atrofia de nervos ópticos, estrabismo, parapresia espástica, hiperreflexia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidade de sinal em T2 em substancia branca	ND
Hiroshi Doi et al. (2014)	SPG54	AR	69	ND	Tremor postural	Deficit intelectual, disartria, parapresia espástica, hiperreflexia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidade de sinal em T2 em substancia branca	ND
Syed Amir Zaidi et al. (2019)	SPG54	AR	44	F	Distonia cervical e em braço direito, tremor cefálico distônico, tremor de intenção	Déficit cognitivo, espasticidade de MMI, síndrome piramidal	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, atrofia do vermis cerebelar superior	ND
Francesco Nicita et al. (2019)	SPG54	AR	16	F	Bradicinesia, hipomímia	Disartria, comprometimento cognitivo, paraparesia espástica, síndrome piramidal em MMII, contratura em pés	RM do encéfalo: hipoplasia do corpo caloso. Hiperintensidade de sinal em T2 na substância branca cerebral	ND
A. Kariminejad et al. (2016)	SPG56	AR	11	F	Distonia	Paraparesia espástica, síndrome piramidal em MMII, atrofia dos músculos intrínsecos do pé	RM encefalo: normal	Sim

A. Kariminejad et al. (2016)	SPG56	AR	5	M	Distonia em braços e pernas induzida por atividade física	Afasia motora, déficit intelectual, espasticidade generalizada, piramidalismo, sem paresia	RM do encéfalo: afinamento do corpo caloso, hiperintensidades em T2 da substância branca cerebral, atrofia cortical	Não
Mahesh Kamate et al. (2019)	SPG56	AR	ND	F	Distonia em membros inferiores	Dificuldade de marcha, Espasticidade de membros inferiores, hiperreflexia	RM do encéfalo: normal	ND
Enrica Marchionni et al. (2019)	SPG58	AR	20	F	Tremor distônico cervical e em membros superiores	Ataxia cerebelar, disartria, síndrome piramidal, hipopalestesia	RM do encéfalo: hiperintensidade em T2. Hipointensidade em região dos tratos córtico espinhais	ND
Andrés Caballero Oteyza et al. (2014)	SPG58	AR	42	F	Distonia cervical, tremor de intenção	Disartria, sácades dismétrica, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia	RM do encéfalo: hiperintensidade de sinal em T2. Atrofia vérmis cerebelo	ND
Didem Yucel-Yilmaz et al. (2018)	SPG58	AR	23	M	Tremor em MMSS e distonia em MMSS	Nistagmo, disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia	RM do encéfalo: hiperintensidade de sinal em substância branca em T2	ND
Didem Yucel-Yilmaz et al. (2018)	SPG58	AR	17	M	Tremor em mãos	Nistagmo, disartria, paraparesia espástica, síndrome piramidal, ataxia	RM do encéfalo: atrofia cortical	ND
Didem Yucel-Yilmaz et al. (2018)	SPG58	AR	22	F	Tremor	Nistagmo, disartria, paraparesia espástica, ataxia	RM do encéfalo: hiperintensidade de sinal em T2 em substância branca em tratos corticoespinhal,	ND

							mesencéfalo e cerebelo	
Lorena Travaglini et al. (2018)	SPG64	AR	ND	ND	Distonia em membros e face	Atraso nos marcos do desenvolvimento	RM do encéfalo: normal	ND
Mahdiah Pashaei et al. (2020)	SPG64	AR	20	M	Distonia facial e em mãos, hipocinesia em membros	Déficit intelectual, disartria, disfagia, lentificação de sácades, paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: normal	ND
Gaia Novarino et al. (2014)	SPG67	AR	6	M	Tremor em MMSS	Paraparesia espástica, síndrome piramidal, amiotrofia	RM do encéfalo: sulcos corticais proeminentes	ND
Gaia Novarino et al. (2014)	SPG67	AR	9m	M	Tremor em MMSS	Paraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: agenesia do corpo caloso, hipoplasia do vérmis cerebelar, hipomielinização	ND
Typhaine Esteves et al. (2014)	SPG72	AR	69	F	Tremor MMSS	Paraparesia espástica, síndrome piramidal, hipopalestesia	ND	ND
Typhaine Esteves et al. (2014)	SPG72	AR	46	M	Tremor MMSS	Paraparesia espástica, síndrome piramidal	ND	ND
Michael Zech et al. (2020)	SPG75	AR	35	M	Distonia em membros superiores	Lentificação de sácades, ataxia apendicular e de marcha, hiporreflexia com Babinski bilateral, espasticidade leve, atrofia distal, polineuropatia	RM do encéfalo: atrofia cerebelar ENMG: neuropatia sensório-motora desmielinizante simétrica	ND

						diminuição da sensação de vibração		
Michael Zech et al. (2020)	SPG75	AR	21	F	Distonia de membros	retardo no desenvolvimento psicomotor, deficiência intelectual, nistagmo rotatório, disartria, tetraparesia espástica, síndrome piramidal	RM do encéfalo: ventriculomegalia. Hiperintensidade de sinal em T2 em região de substância branca	ND
Michael Zech et al. (2020)	SPG75	AR	12	F	Tremor de intenção	Nistagmo horizontal, acuidade visual reduzida, disartria cerebelar, hiporreflexia generalizada, hipotonia, ataxia grave	RM do encéfalo: afinamento difuso do corpo caloso, atrofia parieto-occipital, hiperintensidade de sinal em T2 na substância branca	ND
Garcia-Berlenga et al. (2019)	SPG76	AR	38	F	Distonia cervical, bradicinesia	disartria, lentificação de sacadas horizontais, espasticidade, hiperreflexia, ataxia em MSE	RM do encéfalo: normal	ND
Jean-Loup Méreaux et al. (2020)	SPG76	AR	35	F	Distonia orofacial e hipocinesia	Paraparesia espástica	RM do encéfalo: normal	ND
Zheng-cai Xia et al. (2020)	SPG76	AR	ND	ND	Tremor de intenção	Paraparesia espástica, ataxia	RM do encéfalo normal	ND
Susanne de Bot et al. (2017)	SPG78	AR	ND	M	Parkinsonismo (hipomimia, bradicinesia, rigidez, marcha parkinsoniana)	Declínio cognitivo, disartria, disfagia, lentificação de sacadas, tetraplegia espástica	RM do encéfalo: normal	Sim



Roberto Erro et al. (2019)	SPG78	AR	50	M	Parkinsonismo (hipomímia, bradicinesia, rigidez), distonia axial e de marcha	síndrome piramidal nos membros inferiores, comprometimento cognitivo, disartria, sacadas oculares lentas no plano vertical e limitação do olhar para cima, neuropatia periférica	ND	Não
Roberto Erro et al. (2019)	SPG78	AR	41	M	Parkinsonismo	Paraparesia espástica, ataxia	RM do encéfalo: atrofia generalizada, mais proeminente no cerebelo	Não
Alejandro Estrada-Cuzcano et al. (2017)	SPG78	AR	39	F	Parkinsonismo (bradicinesia e tremor de repouso)	DFT, disartria, paralisia supranuclear, Espasticidade de membros inferiores, hiperreflexia, ataxia	RM do encéfalo: atrofia cortical e cerebelar. Sinal das orelhas do lince. Eletro-neuromiografia: neuropatia axonal sensorial	ND
Mehrdad A. Estiar et al. (2019)	SPG78	AR	44	F	Discinesias bucolinguais, Parkinsonismo (tremor de repouso e bradicinesia), tremor de ação	Declínio cognitivo, disartria, disfagia, sácades lentificadas, paraplegia espástica, síndrome piramidal, ataxia espinocerebelar, anormalidades sensoriais	RM do encéfalo: atrofia cerebelar difusa	ND
Lucia I. Macedo-Souza (2005)	SPOAN	AR	ND	ND	Distonia Cervical	Atrofia óptica congênita, paraparesia espástica, neuropatia axonal motora e sensorial	ND	ND

Lucia I. Macedo-Souza (2005)	SPOAN	AR	ND	ND	Mioclonia	Atrofia óptica congênita, paraparesia espástica, neuropatia axonal motora e sensorial	ND	ND
------------------------------	-------	----	----	----	-----------	---	----	----

## ANEXO 3 – DESCRIÇÃO BREVE DAS PARAPLEGIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS QUE MANIFESTAM DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

### Paraplegias Espásticas Hereditárias Autossômicas Dominantes

*SPG4, SPG6, SPG9B, SPG10, SPG31, SPG72*

#### **SPG4**

Paraplegia espástica tipo 4, também chamada de paraplegia espasmódica de Strümpell-Lorrain, é uma PEH autossômica dominante na forma pura ou complicada resultante de mutações heterozigotas no gene *SPAST*, no cromossomo 2p22.3, codificando a *spastin*, uma proteína presente nos microtúbulos, envolvida com tráfego de membrana, motilidade intracelular, biogênese de organela, proteólise, dobramento de proteínas e tubulação endossômica, sendo essencial para o crescimento e ramificação do axônio, interferindo diretamente na plasticidade neuronal.<sup>96</sup>

SPG4 representa a causa mais comum de PEH-AD (40 a 45% de todos os casos), e sua penetração é alta e dependente da idade.<sup>20,96,97</sup> A maioria dos casos se apresenta na idade juvenil ou adulta, e, apesar de sua heterogeneidade clínica, SPG4 foi considerado por muito tempo como PEH pura. Nas últimas décadas, apresentações complicadas atípicas foram descritas, incluindo nistagmo, declínio cognitivo com disfunção executiva, retardo mental, alterações psiquiátricas, polineuropatia, síndrome do neurônio motor inferior, ataxia. Estudos de neuroimagem são geralmente normais, podendo revelar atrofia cortical global e do vermis cerebelar, afinamento do corpo caloso e alterações da substância branca profunda.<sup>20, 97</sup> Tremor é o DM mais implicado ao SPG4, chegando a se manifestar em 10% dos casos.<sup>97</sup> Em nossa revisão descrevemos um caso que manifestou mioclonia isolada associada à déficit cognitivo.

#### **SPG6**

A paraplegia espástica tipo 6 é uma PEH autossômica dominante resultante de mutações no gene *NIPA1* (não impresso na síndrome de Prader - Willi/Angelman 1), no cromossomo 15q11.2.<sup>98,99,100</sup> *NIPA1* codifica uma proteína neuronal envolvida com a sinalização e interação com o receptor *BMP* (proteína de morfogênese óssea) sendo importante para a função axonal distal. Outros inibidores da sinalização *BMP* são *spastin* e *spartin*, envolvidos com outros tipos genéticos de PEH. Mutações em *NIPA1* são uma causa rara (<1%) de PEH-AD.<sup>101,102</sup> A penetração das mutações *NIPA1* é

alta, e dependente da idade.<sup>98,99,101</sup> A maioria dos casos tem início juvenil ou adulto com um fenótipo puro de PEH.<sup>99</sup> No entanto, fenótipos complicados incluindo epilepsia, polineuropatia e disfunção da memória foram descritos.<sup>98,99,102</sup> O exame de imagem do encéfalo é normal, e a RM da coluna cervical pode revelar atrofia da medula espinhal.<sup>103</sup> A primeira publicação envolvendo SPG e DM descreve casos de tremor postural nos membros superiores uma grande família britânica.<sup>104</sup> Nesta revisão encontramos um caso descrito que manifestou além de tremor, distonia facial.

### **SPG9**

A paraplegia espástica tipo 9, é dividida entre *SPG9A* (autossômica dominante) e *SPG9B* (autossômica recessiva). *SPG9A* é uma doença rara resultante de mutações heterozigotas no gene *ALDH18A1* (aldeído desidrogenase família 18, membro A1) no cromossomo 10q24, codificando o glutamato gama-semialdeído sintetase ou 1-pirrolina-5-carboxilato sintetase, que catalisa a primeira etapa da biossíntese de arginina, precursora da síntese de moléculas com grande importância biológica, como prolina e ornitina.<sup>105</sup> Os primeiros sintomas ocorrem durante a adolescência ou idade adulta, se apresentando na maioria dos casos com espasticidade lentamente progressiva comprometendo principalmente os membros inferiores, associado à disartria e neuropatia motora (fenótipo semelhante a ELA típica). Características adicionais incluem variavelmente, baixa estatura, pés cavus, catarata, nistagmo, hérnia hiatal, displasia óssea e ataxia cerebelar.<sup>105,106</sup> Duas siglas também foram usadas para *SPG9A*: CMNSS (Catarata com neuropatia motora, baixa estatura e anormalidades esqueléticas) e SPACGR (Paraplegia espástica com miopatia, catarata e refluxo gastroesofágico).<sup>107,108</sup> Baixos níveis plasmáticos de citrulina, ornitina, prolina e arginina são comuns na avaliação metabólica.<sup>105</sup>

*SPG9B* resulta de mutação homozigótica ou heterozigótica composta no gene *ALDH18A1* no cromossomo 10q24.<sup>105</sup> Os indivíduos afetados manifestam atraso no desenvolvimento psicomotor, deficiência intelectual e deficiência motora grave. Foram descritos casos com características adicionais como dismorfia facial, baixa estatura, microcefalia, paralisia pseudobulbar, amiotrofia, incontinência urinária.<sup>22,105</sup> Os sintomas geralmente iniciam na primeira década de vida.<sup>22,24,105</sup> Estudos de neuroimagem mostraram atrofia do corpo caloso e hiperintensidade de sinal em T2 em substância branca.<sup>105</sup> Nossa pesquisa incluiu três casos de *SPG9B* que

manifestaram tremor postural e um caso tremor de repouso compondo o fenótipo apresentado.

### **SPG10**

*SPG10* é uma PEH autossômica dominante resultante de mutações heterozigotas no gene *KIF5A* (12q13.3), que codifica a cadeia pesada da proteína cinesina-5A, expressa exclusivamente em neurônios, envolvida com os microtúbulos, facilitando o transporte axonal anterógrado de organelas. Por consequência, a disfunção da cinesina-5A leva à redução do fluxo de carga, que acarretará em suprimento deficiente para a sinapse neuronal.<sup>109,110</sup> Entre as PEH-AD, *SPG10* é uma causa rara sendo responsável por 2 a 3% das PEH-AD em europeus.<sup>111</sup> A apresentação clínica é dominada quase sempre por um fenótipo “puro”, de início na infância, adolescência ou idade adulta.<sup>22,112</sup> Em formas complexas, os pacientes manifestam adicionalmente deficiência mental, surdez, retinite pigmentar, ataxia, neuropatia periférica sensorio-motora axonal, amiotrofia distal, pés cavus e escoliose.<sup>113,114,115</sup> Uma mutação *KIF5A* também foi detectada em um paciente com CMT2, pertencente a uma família com gene mutante *SPG10*.<sup>113</sup> Em nossa revisão foi possível demonstrar a ampla heterogeneidade fenotípica, sobretudo no tocante que envolve sinais extrapiramidais, com casos de *SPG10* manifestando parkinsonismo, tremor postural, mioclonia e coreia.

### **SPG31**

A paraplegia espástica tipo 31 é uma PEH-AD que ocorre devido a mutações heterozigotas no gene *REEP1*, no cromossomo 2p11, que codifica a proteína-1 de aumento da expressão do receptor (ou proteína C2orf23), envolvida com a função mitocondrial e endoplasmática no processamento e transporte de proteínas nos neurônios motores corticoespinhais.<sup>116,117,118</sup> A mutação no gene *REEP1* também pode causar neuropatia motora hereditária distal tipo VB. Alguns pacientes com mutações *REEP1* apresentam sinais de sobreposição entre as duas patologias, indicando que há um espectro fenotípico variável de manifestações associadas às mutações *REEP1*.<sup>116</sup> *SPG31* foi relatada como sendo responsável por 4,5% a 6,5% das PEH-AD.<sup>117,119</sup> Os primeiros sintomas podem surgir da infância à idade adulta com apresentações na forma pura ou complexa, podendo levar à disfagia, amiotrofia distal,

pés cavus e síndrome de Silver.<sup>119,120</sup> Nesta revisão foram identificados dois casos que manifestaram tremor postural, e outros dois que se apresentaram com tremor ortostático.

### **SPG72**

A paraplegia espástica tipo 72 é causada por heterozigose ou mutação heterozigótica composta no gene REEP2 (receptor proteína 2 de intensificação da expressão) localizado no cromossomo 5q31.<sup>121</sup> Pode ser de herança autossômica dominante ou recessiva, com as primeiras descrições sendo PEH-AD em uma família francesa e PEH-AR numa família portuguesa.<sup>121</sup> REEP2 é uma proteína que participa da formação do retículo endoplasmático modulando suas curvaturas por mecanismos oligomerização.<sup>121</sup> A apresentação é dominada por um início na infância, e foi classificada inicialmente como uma forma pura, manifestando paraparesia espástica crural com distúrbios do esfíncter urinário e pés cavos.<sup>121</sup> Dois casos presentes nesta revisão manifestaram tremor postural como parte do fenótipo clínico.

### **Paraplegia Espástica Hereditária Autossômica Recessiva**

*SPG7, SPG11, SPG15, SPG20, SPG21, SPG22, SPG26, SPG27, SPG35, SPG39, SPG43, SPG44, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG53, SPG54, SPG56, SPG58, SPG64, SPG67, SPG72, SPG75, SPG76, SPG 78, SPOAN (Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy Syndrome)*

### **SPG7**

SPG7 é uma doença hereditária autossômica recessiva que ocorre devido a mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene PGN/SPG7, localizado no cromossomo 16q24.3, codificando a proteína paraplegina, uma subunidade da protease AAA dependente de ATP, envolvida com a degradação de proteínas mal dobradas e regulação da montagem dos ribossomos na membrana mitocondrial interna.<sup>122,123</sup> Mutações SPG7 são consideradas uma causa rara de PEH.<sup>124,125</sup> Suas características clínicas definem fenótipos puros ou complexos com uma ampla variedade de sinais e sintomas, se destacando disfunção cognitiva, disfagia, atrofia óptica, estrabismo, paralisia supranuclear, ataxia, deficiência auditiva, escoliose, pés cavos e polineuropatia sensório-motora.<sup>125, 126</sup> Atrofia cortical e/ou

cerebelar, lesões da substância branca e afinamento do corpo caloso podem ser vistos nos exames de neuroimagem mesmo nas formas puras.<sup>125</sup> Mutações do gene *SPG7* também foram descritas como causa de ataxia cerebelar pura autossômica recessiva.<sup>127</sup> Contemplam esta revisão 9 casos de *SPG7* que manifestaram diversas formas de apresentação incluindo parkinsonismo, tremor de intenção, distonia de membros, distonia cervical, distonia laríngea e mioclonia, revelando-se uma etiologia possível em diversos DMs de apresentação atípica.

### ***SPG11***

O gene *SPG11*, que codifica a proteína espacsina, foi identificado em 2007.<sup>128</sup> Trata-se de uma PEH-AR resultante de homozigose ou composto de mutações heterozigotas no gene *SPG11*, no cromossomo 15q21.1. A espacsina está diretamente envolvida com o crescimento axonal neuronal e tráfego de carga intracelular. As mutações *SPG11* são responsáveis por aproximadamente 20% de todos os casos de PEH-AR.<sup>129,130</sup> Trata-se do protótipo principal de PEH-AR com corpo caloso fino, representando entre 40 a 60% dos casos, e, dentre os acometidos por *SPG11*, o afinamento do corpo caloso está presente em mais de 90%.<sup>128, 129,130</sup> A idade de início varia desde a primeira infância até a terceira década de vida, embora ocasionalmente ocorra com início tardio.<sup>128,131,132</sup> Os sinais clínicos associados incluem declínio cognitivo, retinopatia, degeneração macular pigmentada, disfagia, ataxia cerebelar, neuropatia motora, amiotrofia distal, pés cavos. Vários estudos mostraram que alguns *SPG11* podem apresentar ELA juvenil, e, surpreendentemente, esses pacientes manifestam sintomas bulbares com sinais clínicos típicos de ELA sem afinamento do corpo caloso ou alterações cognitivas.<sup>133,134</sup> O exame de neuroimagem também pode revelar o sinal das orelhas de linco, dilatação ventricular, atrofia cortical e alterações da substância branca periventricular.<sup>128, 129, 135</sup> Esta é uma das PEH de maior implicação nos DMs, já reconhecida como causa de tremor e parkinsonismo desde as primeiras descrições.<sup>133,134,135</sup> Também foi a PEH com maior amostragem nesta revisão, sendo descrito 31 casos no qual a maioria incluiu ao fenótipo clínico parkinsonismo, sendo alguns responsivos à terapia dopaminérgica, com casos evoluindo para discinesias levodopa induzidas. Tremor postural, tremor tarefa específica, distonia oromandibular, laríngea, cervical e em membros, discinesia facial, também foram descritos como parte do fenótipo clínico.

### **SPG15**

A paraplegia espástica tipo 15, foi inicialmente identificada como uma PEH-AR complicada associada com maculopatia pigmentar (síndrome de Kjellin).<sup>136,137</sup> É uma doença resultante de homozigose e mutações heterozigotas compostas no gene ZFYVE26, no cromossomo 14q24.1, que codifica a proteína spastizin, envolvida com função autofágica, reparação e estruturação lisossomal e crescimento axonal do neurônio motor corticoespinal.<sup>138,139,140</sup> Mutações *SPG15* são responsáveis por 12% dos indivíduos com PEH-AR com corpo caloso fino e 4% de todos os PEH-AR, representando a segunda causa mais comum.<sup>138,139,140</sup> O espectro clínico-neurológico é variável e se assemelha ao SPG11, sendo quase sempre, difícil distingui-las. Pode se apresentar com início juvenil ou adulto, com paraparesia lentamente progressiva variavelmente associada a deficiência intelectual, perda auditiva, degeneração central da retina, maculopatia pigmentada, amiotrofia distal, pés cavos, polineuropatia desmielinizante e axonal, ataxia cerebelar e epilepsia.<sup>138,140,141</sup> Exames de neuroimagem revelam afinamento do corpo caloso em até 80% dos casos. Atrofia cortical global e/ou cerebelar e alterações da substância branca cerebral podem ser vistos.<sup>138,140,141</sup> Casos de parkinsonismo juvenil atípico foram associados à esse genótipo.<sup>138,140</sup> Recentemente relatamos o primeiro caso de *SPG15* com parkinsonismo juvenil atípico responsivo à levodopa que desenvolveu discinesias induzidas pela terapia dopaminérgica.<sup>36</sup> Esta revisão contempla 10 casos de *SPG15* que manifestaram DMs, incluindo, além de parkinsonismo, tremor postural, tremor de repouso, tremor ortostático, distonia oromandibular, distonia em membros e discinesia facial.

### **SPG20**

A paraplegia espástica tipo 20, ou síndrome de Troyer, é uma PEH-AR com fenótipo complexo, que ocorre devido a mutações no gene *SPG20* que codifica a espartina, uma proteína envolvida na degradação do receptor do fator de crescimento epidérmico.<sup>142</sup> A espartina interage com a ubiquitina ligase E3, cardiolipina e fosfolípídeo mitocondrial.<sup>142,143,144</sup> Em pacientes com *SPG20*, o mRNA da espartina não é apenas expresso no cérebro, mas também na face e membros, e o tráfego endossomal e captação mitocondrial de cálcio estão prejudicados.<sup>143, 145</sup> O início dos sintomas ocorre na primeira infância, e se manifesta clinicamente como síndrome de Troyer (baixa estatura, atraso no desenvolvimento e dificuldades de aprendizagem,



disartria, quadriparesia espástica e hipoestesia).<sup>146</sup> O fenótipo pode incluir múltiplas características dismórficas, déficit cognitivo, ataxia, atrofia muscular distal.<sup>24,145,146</sup> Achados de neuroimagem incluem atrofia cerebelar e cortical e alterações da substância branca periventricular.<sup>45,147</sup> Encontramos nesta revisão 5 relatos de caso que descreveram tremor, coreia, atetose e discinesia como parte do fenótipo. Dentre as manifestações extrapiramidais podemos observar uma tendência nos casos de *SPG20* em manifestar DMs hiperkinéticos.

### ***SPG21***

Paraplegia espástica tipo 21, também conhecida como síndrome de Mast, é uma PEH-AR resultante de mutações homozigotas no gene *ACP33* (grupo ácido de proteína 33 kD), no cromossomo 15q22.31.<sup>148,149</sup> *ACP33* codifica maspardin, envolvida com no transporte de proteína e classificação nos compartimentos transgolgi e endocítico.<sup>149,150</sup> O início das manifestações pode ser na infância ou idade adulta. Manifesta-se com paraparesia espástica lentamente progressiva, associada ou não à declínio cognitivo e demência, apraxia, ataxia e neuropatia periférica.<sup>149, 151</sup> Estudos de neuroimagem revelaram afinamento de corpo caloso e atrofia frontotemporal em alguns casos.<sup>149,151</sup> Esta revisão incluiu casos de *SPG21* que manifestaram discinesia oromandibular e movimentos atetoides.

### ***SPG26***

*SPG26* é uma PEH-AR resultante de composto de mutações homozigotas ou heterozigotas no gene *B4GALNT1* ( $\beta$ -1,4-N-acetil-galactosaminil transferase 1), no cromossomo 12p11.1-q14.<sup>152</sup> Este gene está envolvido na biossíntese de gangliosídeos, pertencentes à família de glicoesfingolipídeos, que são componentes envolvidos na plasticidade sináptica, transdução de sinal e endocitose.<sup>152,153</sup> De início quase sempre na infância, além paraparesia espástica, os acometidos podem manifestar deficiência intelectual, disartria, neuropatia periférica, amiotrofia distal, pés cavus e, eventualmente, ataxia cerebelar, catarata e escoliose.<sup>152,154</sup> Encontramos nesta revisão casos de *SPG26* que manifestaram distonia cervical e em membros, tremor distônico, e discinesia.

### **SPG27**

A paraplegia espástica tipo 27 representa uma PEH-AR resultante de mutações no 10q22.1, região cromossômica q24.1. Foi descrito pela primeira vez em uma família franco-canadense sendo inicialmente classificada como uma PEH pura.<sup>155</sup> Novos casos publicados incluíram no fenótipo retardo mental, dismorfismo facial, baixa estatura, ataxia e polineuropatia.<sup>155,156</sup> A idade de início varia da infância à idade adulta. Encontramos na literatura um caso que manifestou tremor postural e de ação nos membros superiores, estendendo o espectro fenotípico do *SPG27*.

### **SPG35**

*SPG35* é uma PEH-AR resultante de mutações homozigóticas no gene *FA2H*, no cromossomo 16q23.1. *FA2H* catalisa a síntese de esfingolípídios contendo o ácido graxo 2-hidroxiase, envolvido com a hidroxilação da ceramida nos esfingolípídios, participando de vários processos biológicos, e, possivelmente necessário para a manutenção a longo prazo da mielina.<sup>157,158</sup> Mutações *FA2H* estão envolvidas em outras duas doenças neurodegenerativas: leucodistrofia e neurodegeneração com acúmulo de ferro cerebral (NBIA).<sup>159,160</sup> Na maioria das vezes o início dos sintomas acontece durante a infância, com paraparesia espástica lentamente progressiva, quase sempre associado à declínio cognitivo e ataxia. Menos comumente manifestam atrofia óptica, estrabismo e epilepsia.<sup>159,161</sup> Estudos de neuroimagem revelam um padrão complexo e variável, incluindo lesões na substância branca periventricular e subcortical, afinamento do corpo caloso, acúmulo de ferro em globo pálido, atrofia pontocerebelar e atrofia cortical.<sup>159, 160, 161</sup> Todos os casos de *SPG35* incluídos nesta revisão manifestaram distonia, sendo que um caso também apresentou mioclonia e outro discinesia lingual.

### **SPG39**

Paraplegia espástica tipo 39 foi identificada como resultado de mutações no gene da esterase alvo de neuropatia (NTE), associado a mutações homozigotas ou heterozigotas compostas no gene *PNPLA6*, localizado no cromossomo 19p13.2.<sup>162,163</sup> NTE codifica a fosfolipase B/lisofosfolipase, semelhante à patatina, envolvida com a desesterificação da membrana de fosfatidilcolina em glicerofosfolipase e ácidos graxos, e, está implicada em neurotoxicidade por organofosforados (OPIDN).<sup>162,163</sup>

Os sintomas se iniciam geralmente na infância, com paraparesia espástica lentamente progressiva evoluindo com amiotrofia distal e achados de axonopatia em estudos neurofisiológicos, se assemelhando à síndrome de Troyer.<sup>162,163,164</sup> O exame de neuroimagem pode revelar atrofia da medula espinhal.<sup>162,163,164</sup> Encontramos nesta revisão um caso de *SPG39* que evoluiu com parkinsonismo na forma tremulante.

### ***SPG43***

A paraplegia espástica tipo 43 é uma PEH-AR, com penetrância incompleta, causada por mutação missense homozigota no gene *C19ORF12*, no cromossomo 19q12, codificando uma proteína do retículo endoplasmático envolvida em funções ainda desconhecidas.<sup>165,166</sup> Mutações no mesmo gene também são relatadas em uma série de pacientes com neurodegeneração por acúmulo de ferro cerebral (NBIA).<sup>166</sup> A idade de início dos sintomas é altamente variável, entre 4 e 42 anos. Manifesta-se como forma complexa de PEH, incluindo além de paraparesia espástica, atrofia distal semelhante à síndrome de Silver, múltiplas contraturas, pés cavos, disartria, atrofia óptica bilateral, polineuropatia sensorial motora axonal e depósitos de ferro no globo pálido.<sup>165,166,167</sup> Adicionalmente, esta revisão incluiu quatro casos de *SPG43* que manifestaram parkinsonismo e distonia.

### ***SPG44***

*SPG44* é causado por uma mutação pontual homozigótica no gene *GJA12/GJC2*, no cromossomo 1q42.13, codificando a proteína de junção de lacuna conexina-47, expressa em oligodendrócitos.<sup>168</sup> Mutações recessivas neste gene também causam uma doença semelhante a Pelizaeus-Merzbacher (PMLD), que é caracterizado por desmielinização grave do SNC.<sup>168,169</sup> Conexina-47 pertence à família das conexinas e forma junções/canais intercelulares permitindo difusão de íons e pequenas moléculas de forma direta, célula a célula.<sup>168,169</sup> Os sintomas podem surgir da infância à idade adulta, com fenótipo complexo de paraparesia espástica variavelmente associada à dificuldades de aprendizagem, perda auditiva neurosensorial, disartria, ataxia cerebelar, pés cavos, hiperlordose, escoliose e convulsões febris.<sup>168</sup> A neuroimagem pode mostrar leucodistrofia hipomielinizante e corpo caloso fino.<sup>168</sup> Encontramos na literatura um caso de *SPG44* que manifestou um fenótipo complexo incluindo tremor de membros superiores.

### **SPG46**

A paraplegia espástica tipo 46 é uma PEH-AR resultante de homozigose ou composto de mutações heterozigotas no gene GBA2, cromossomo 9p13.3.<sup>145,170,171</sup> GBA2 codifica uma glucosilceramidase localizada no retículo endoplasmático e na superfície celular, que catalisa a conversão de glucosilceramida em glicose livre e ceramida, e a hidrólise de 3-O-glucosídeos de ácido biliar. Ceramidas formadas por estas enzimas são rapidamente convertidas em esfingomielina.<sup>170,171,172</sup> De início na infância, os pacientes manifestam paraparesia espástica lentamente progressiva com retardo mental, associado à catarata congênita, perda auditiva, ataxia cerebelar, incontinência urinária e pés cavos. O exame de neuroimagem pode evidenciar afinamento do corpo caloso e atrofia cortical e cerebelar.<sup>170,171,172</sup> Nosso estudo incluiu três casos de *SPG46* que evoluíram com distonia cervical e de membro, três casos com tremor em mãos e dois que manifestaram discinesia facial.

### **SPG47**

*SPG47* ou, paralisia cerebral com tetraplégica espástica tipo 5, ocorre devido a mutações homozigóticas no gene AP4B1, localizado no cromossomo 1p13.2–1p12.<sup>173,174</sup> Este gene codifica a cadeia beta-1 do complexo de proteína adaptadora heterotetramérica 4, envolvida com o complexo AP4, mediando tráfego vesicular de proteínas durante o desenvolvimento e maturação cerebral.<sup>173,174</sup> O início dos sintomas é durante a infância, com um fenótipo complexo incluindo hipotonia muscular, que evolui com paraparesia espástica e incapacidade de marcha, retardo mental, afonia, atraso no crescimento e convulsões.<sup>173,174</sup> Uma característica marcante é a presença do fenótipo estereotipado do riso com um marcado caráter tímido e protrusão espástica da língua.<sup>175</sup> Estudos de neuroimagem podem revelar alterações da substância branca periventricular, corpo caloso fino e ventriculomegalia.<sup>173,174,175</sup> Nesta revisão encontramos um caso de *SPG47* que evoluiu com distonia generalizada.

### **SPG48**

*SPG48* é causada devido a mutações homozigóticas no gene AP5Z1 localizado no cromossomo 7p22.1, que codifica a subunidade zeta-1 da proteína relacionada ao adaptador complexo 5, envolvido com a função helicase, relacionada com resposta a quebras de DNA por meio de recombinação homóloga de DNA e reparo de quebra de

fita dupla (HR-DSBR), interagindo com a espacsina (SPG11) e espastizina (SPG15).<sup>176,177,178</sup> Poucos casos foram relatados, e o início dos sintomas pode acontecer na infância ou idade adulta, com o fenótipo puro ou complexo, incluindo características como comprometimento cognitivo leve, neuropatia e hiperintensidade de sinal em coluna cervical.<sup>177,178, 179</sup> Descrevemos nesta revisão casos que se apresentaram com parkinsonismo, distonia em membros e mioclonia, ampliando o espectro fenotípico com diversas formas atípicas de DMs.

### **SPG49**

*SPG49* ocorre devido a mutação homozigótica ou heterozigótica composta no gene *TECPR2*, localizado no cromossomo 14q32, que codifica a hélice beta da proteína tectonina 2, envolvida como um regulador positivo para a entrega de proteínas direcionadas ao lisossomo no sistema intracelular.<sup>180,181,182</sup> Os primeiros sinais aparecem durante a primeira década de vida, e é caracterizado por paraparesia espástica, retardo mental, dismorfismo, disartria, hipotonia, ataxia, epilepsia. Infecções respiratórias frequentes, doença do refluxo gastroesofágico e apneia central episódica recorrente durante o sono são comuns.<sup>182,183,184</sup> Estudos de neuroimagem podem demonstrar corpo caloso fino e atrofia cerebral global e cerebelar.<sup>182,183,184</sup> Distonia em membros também pode fazer parte do fenótipo, como demonstrado em dois casos que compõe esta revisão.

### **SPG53**

A paraplegia espástica tipo 53 representa uma PEH-AR resultante de mutações homozigóticas no gene *VPS37A* (classificação de proteína vacuolar 37A), localizado no cromossomo 8p22. *VPS37A* é membro do complexo de classificação endossomal, desempenhando um papel central no tráfego intracelular, maturação de corpos multivesiculares e classificação de proteínas de membrana ubiquitinadas em vesículas luminais internas.<sup>185,186</sup> O início habitualmente é na infância com paraparesia espástica, atraso no desenvolvimento motor e comprometimento cognitivo com atraso na fala.<sup>185</sup> Esta revisão incluiu dois casos de *SPG53* que manifestaram, além dos sintomas clássicos relatados para a doença, distonia.

### **SPG54**

Paraplegia espástica tipo 54 é resultante de composto de mutação homocigota ou heterocigota no gene DDHD2 (8p11.23), codificando a proteína 2 no domínio DDHD, que atua como fosfolipase, implicado na biogênese de organelas e tráfico de membranas. DDHD2 hidrolisa preferencialmente ácido fosfatídico, mas também exibe atividade em relação à fosfatidiletanolamina.<sup>187</sup> Os sintomas se iniciam na infância com o fenótipo incluindo paraparesia espástica, estrabismo, hipoplasia do nervo óptico, dismorfismo, deficiência intelectual e disfagia. Estudos de neuroimagem mostraram corpo caloso fino e alterações da substância branca periventricular. Siringomielia também pode ser encontrada.<sup>187, 188, 189</sup> Sinais extrapiramidais podem fazer parte desta PEH, como demonstrado nos 5 casos descritos nesta revisão, que manifestaram parkinsonismo, tremor postural e de intenção e distonia cervical e de membro.

### **SPG56**

Paraplegia espástica autossômica recessiva tipo 56 é causada por mutação homocigótica ou heterocigótica composta no gene CYP2U1, no cromossomo 4q25.<sup>190</sup> CYP2U1 é uma proteína do citocromo P450 implicada na hidroxilação de ácidos graxos (C16-C22), capaz de catalisar a hidroxilação de ácido araquidônico e ácidos graxos de cadeia longa relacionados, como ácidos eicosapentaenóico e docosahexaenóico.<sup>191,192</sup> É caracterizada clinicamente por espasticidade progressiva dos membros inferiores de início precoce, resultando em dificuldades de locomoção. Os membros superiores frequentemente também são afetados e alguns pacientes podem ter neuropatia axonal subclínica, e, de forma menos comum, retardo mental e distonia.<sup>190</sup> Estudos de neuroimagem podem revelar alterações na substância branca profunda, corpo caloso fino, e calcificações no globo pálido.<sup>190</sup> Nossa revisão encontrou 3 publicações relatando casos que evoluíram distonia, confirmando ser um achado possível dentre os sintomas relacionados.

### **SPG58**

*SPG58* ou *SPAX2* (ataxia espástica autossômica recessiva tipo 2), ocorre devido à mutação homocigótica, deleções homocigóticas e mutações splice no gene KIF1C, localizado no cromossomo 17p13.<sup>33,193,194</sup> O gene KIF1C codifica um membro

da família das cinesinas (KIFs), que são proteínas motoras presentes nos microtúbulos e mediam tipos específicos de processos móveis.<sup>193,194</sup> Este distúrbio neurológico é caracterizado pelo início nas primeiras duas décadas de vida com disartria, espasticidade dos membros inferiores e ataxia cerebelar. Também foram observados em alguns casos fenótipo variável incluindo retardo mental, microcefalia e baixa estatura.<sup>33</sup> A neuroimagem pode revelar alterações na substância branca encefálica.<sup>33</sup> DM podem fazer parte do fenótipo, como demonstrado nesta revisão em casos que manifestaram tremor e distonia.

### **SPG64**

*SPG64* é uma PEH-AR com fenótipo complexo, extremamente rara, causada por mutação homozigótica no gene *ENTPD1* (ectonucleosídeo trifosfato difosfolidolase 1), localizado no cromossomo 10q24.<sup>189,195</sup> Este gene codifica a apirase, envolvida na hidrólise da membrana plasmática de ATP e ADP para AMP.<sup>189,195</sup> Os sintomas se iniciam na infância com paraparesia espástica, podendo estar associada à deficiência intelectual, alteração comportamental, puberdade tardia, microcefalia e ataxia. Estudos de neuroimagem revelaram alterações sutis na substância branca.<sup>195,196</sup> Encontramos dois casos publicados na literatura desta rara PEH, que manifestaram distonia facial e em membros.

### **SPG67**

Extremamente rara, a paraplegia espástica tipo 67 é resultante de mutações no gene *PGAP1* (apego pós-GPI a proteínas 1), no cromossomo 2q33.<sup>189</sup> *PGAP1* catalisa a desacilação inositol de glicosilfosfatidilinositol (GPI) em uma etapa inicial da biossíntese de GPI. A desacilação de inositol é essencial para a geração de GPI madura, capaz de se ligar a proteínas.<sup>189</sup> O quadro clínico é representado por poucos casos apresentando paraparesia espástica, atraso de desenvolvimento global, e tremor em mãos, mesmo fenótipo encontrado nos casos presentes nesta revisão. Estudos de neuroimagem revelaram atrofia cortical global, agenesia do corpo caloso, hipoplasia do vermis cerebelar e hipomielinização.<sup>189</sup>

### **SPG75**

*SPG75* é causada por mutação homozigótica no gene *MAG* localizado no cromossomo 19q13.<sup>197</sup> É um transtorno neurodegenerativo autossômico recessivo,

lentamente progressivo, de início na infância. Suas características fenotípicas incluem formas complexas de PEH, manifestando, além de paraparesia espástica, comprometimento cognitivo. A variabilidade de sintomas pode incluir deficiência visual significativa (atrofia óptica, perda de visão, astigmatismo), nistagmo, ataxia, neuropatia periférica e espasmos musculares.<sup>181,197</sup> A imagem cerebral mostrou em alguns casos atrofia do corpo caloso e do cerebelo, além de anormalidades na substância branca.<sup>197</sup> Encontramos duas publicações que descreveram dois casos de distonia em membros e um caso de tremor de intenção associado à *SPG75*.

### ***SPG76***

*SPG76* é uma das formas raras de PEH causada por mutação homozigótica ou heterozigótica composta no gene *CAPN1*, no cromossomo 11q13. O modo de herança é autossômico recessivo.<sup>198,199,200</sup> O fenótipo clínico é caracterizado pelo início de espasticidade lentamente progressiva dos membros inferiores em adultos jovens, e a maioria dos indivíduos apresentam disartria, pés cavus e ataxia. A cognição pode ser comprometida.<sup>198,199,200,201</sup> DM podem raramente fazer parte das manifestações neurológicas, como demonstrado nesta revisão em três casos que evoluíram com distonia orofacial, distonia cervical e tremor de intenção.

### ***SPG78***

A paraplegia espástica autossômica recessiva tipo 78 é causada por mutação homozigótica ou heterozigótica composta no gene *ATP13A2*, no cromossomo 1p36.<sup>202</sup> Mutações em *ATP13A2* foram inicialmente descritas como causa da síndrome de Kufor-Rakeb (anteriormente denominado *PARK9*), uma forma de parkinsonismo de início juvenil complicado por sinais piramidais, comprometimento cognitivo e paralisia supranuclear do olhar. Esta mutação também foi condicionada à lipofuscinose ceróide neuronal em uma única família.<sup>203, 204</sup> A perda da função *ATP13A2* resulta em um espectro multidimensional de características neurológicas, refletindo várias regiões do cérebro e do sistema nervoso, incluindo função cortical, piramidal, extrapiramidal, do tronco cerebral, cerebelar e periférico.<sup>202, 205, 206</sup> O início dos sintomas é geralmente na idade adulta, com espasticidade e fraqueza muscular dos membros inferiores. Com o fenótipo altamente variável, os indivíduos afetados também podem manifestar comprometimento cognitivo leve ou demência franca, disartria, distúrbios oculomotores e ataxia cerebelar. O exame de neuroimagem



mostra atrofia cerebelar.<sup>202, 205, 206</sup> Esta revisão incluiu cinco casos de *SPG78* que evoluíram com parkinsonismo, sendo que um deles associou ao quadro discinesias bucolinguais e outro, distonia.

### **SPOAN**

Síndrome *SPOAN* ou “paraplegia espástica, atrofia óptica e neuropatia” é uma doença autossômica recessiva resultante de mutação homozigótica no gene *KLC2*, no cromossomo 11q13.2.<sup>207</sup> *KLC2* codifica a cadeia leve 2 da cinesina, envolvida com movimento de vesículas e organelas dependente de ATP ao longo dos microtúbulos.<sup>207,208</sup> Foi descrita pela primeira vez no Brasil, em uma grande família brasileira consanguínea na qual 25 membros tinham um distúrbio neurológico caracterizado por atrofia óptica congênita, paraparesia espástica progressiva de início precoce e neuropatia axonal distal motora e sensorial.<sup>207</sup> Esta PEH complicada habitualmente começa no primeiro ano de vida e pode incluir em seu fenótipo nistagmo, hiperidrose, amiotrofia distal, escoliose, contraturas articulares progressivas, e pés cavos. Estudos de neuroimagem mostram leve atrofia da medula espinhal.<sup>207,208,209</sup> Esta revisão incluiu um caso que manifestou distonia cervical, e outro mioclonia como parte do espectro que envolve esta PEH complexa.

### **Paraplegia Espástica Hereditária Ligada ao X**

#### ***SPG22***

#### ***SPG22***

A paraplegia espástica tipo 22 é uma complicação semidominante ligada ao X resultante de mutações no gene *SLC16A2*, no cromossomo Xq13.2, codificando o transportador de monocarboxilato-8, envolvido com o transporte de iodotironina no plexo coroide e epitélio ventricular.<sup>210,211,212</sup> Esta condição alélica inclui também a Síndrome de Allan-Herndon-Dudley, uma doença ligada ao X caracterizada por desenvolvimento intelectual gravemente prejudicado, disartria, movimentos atetóides, hipoplasia muscular e paraplegia espástica.<sup>211,212,213</sup> A apresentação neurológica da *SPG22* inclui hipotonia neonatal evoluindo para paraparesia espástica, ataxia cerebelar, amiotrofia e retardo mental. Alguns casos podem manifestar microcefalia, face alongada e múltiplas contraturas. Normalmente há níveis de TSH normais com T4 reduzido e T3 aumentado.<sup>210,211</sup> Estudos de neuroimagem revelam leucodistrofia

hipomielinizante.<sup>210</sup> Nesta revisão incluímos quatro casos relatados que manifestaram discinesia paroxística, um caso discinesia cinesiogênica, três casos movimentos atetoides e dois casos distonia, demonstrando a ampla variedade de sinais extrapiramidais que envolve *SPG22*.