

SALÃO DE  
INICIAÇÃO CIENTÍFICA  
**XXIX SIC**  
UFRGS  
PROPESQ



múltipla   
**UNIVERSIDADE**  
inovadora  inspiradora

<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2017: SIC - XXIX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2017
<b>Local</b>	Campus do Vale
<b>Título</b>	Caracterização clínica e molecular de pacientes com Paraplegia Espástica Hereditária tipo 4 e 11
<b>Autor</b>	DANIELA BURGUEZ
<b>Orientador</b>	JONAS ALEX MORALES SAUTE

Aluno: Daniela Burguêz Orientador: Jonas Alex Morales Saute Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

As paraplegias espásticas hereditárias (PEHs) são um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por espasticidade e fraqueza muscular. São classificadas em formas puras ou complicadas de acordo com a presença de achados neurológicos adicionais. Em estudo anterior utilizamos o sequenciamento de nova geração (SNG) de painel de múltiplos genes para o diagnóstico de pacientes com suspeita de PEHs e encontramos a SPG4 e a SPG11 como as formas autossômica dominante (AD) e recessiva (AR) mais comuns no sul do Brasil, respectivamente. Métodos: Realizamos um estudo de série de casos de pacientes consecutivos recrutados no serviço de genética médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com suspeita de PEH. O diagnóstico molecular foi realizado com painel de SNG de 12 genes relacionados as PEHs e confirmado pelo sequenciamento de Sanger dos genes SPAST e SPG11. As variantes foram classificadas de acordo com as diretrizes da ACMG (2015). Resultados: Variantes patogênicas no SPAST foram responsáveis por 6 famílias (15 pacientes), representando 60% das famílias com PEH-AD em nossa região, e no SPG11 por 5 famílias (6 pacientes), representando 26,3% das famílias com PEH-AR. Encontramos 6 variantes patogênicas diferentes no SPAST, sendo uma delas nova; e outras 6 no SPG11 (duas variantes novas). Curiosamente, encontramos 3 mutações no SPG11 relatadas como patogênicas em um único paciente. Todos os casos de SPG4 foram classificados como formas puras e todos SGP11 como complicados (exceto um paciente homocigoto para uma deleção de 9 bases). Nos pacientes com SPG4, a idade no início de doença foi muito variada (1-73 anos). A duração média (DP) da doença dos casos foi de 9,6 (8,5) anos e a Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) foi de 17,8 (8,6) pontos (intervalo: 0-52, crescente em gravidade). O uso de muletas foi exigido por 6/15 pacientes e apenas um paciente necessitava de cadeira de rodas (este paciente tinha 20 anos de duração da doença e SPRS de 37). A média da idade de início, da duração da doença e da SPRS para pacientes que necessitavam de muletas foi de 23,4 (19,6) anos, 11 (8,8) anos e 21 (8,3) pontos, respectivamente; em comparação com 30,2 (29) anos, 7,6 (8,3) anos e 13,9 (6,3) pontos para pacientes com marcha independente. Nos pacientes com SPG11, os achados adicionais mais frequentes foram deficiência intelectual, 5/6 (83,3%); envolvimento do neurônio motor, 4/6 (66,7%); disartria, 3/6 (50%); ceratocone, 2/6 (33,3%); e parkinsonismo e ataxia, em 1/6 (16,7%) pacientes cada. A ressonância magnética cerebral foi realizada em 4/6 pacientes e 2/4 (50%) apresentaram corpo caloso fino. A média (DP) da idade de início foi de 22 (11,5) anos (intervalo: 14-45 anos), a duração da doença foi de 15 (6,7) anos e a SPRS foi de 35 (8) pontos. Cinco dos seis (83,3%) pacientes necessitavam de uma cadeira de rodas, apenas o paciente com PEH-pura ainda conseguia andar de forma independente. Conclusões: A SPG4 e a SPG 11 são as causas mais comuns de PEH-AD e AR, respectivamente, no Rio Grande do Sul, dados que são consistentes com estudos europeus com critérios de elegibilidade semelhantes. Em nossa série, 2/6 dos pacientes índices com SPG4 começaram sintomas com  $\leq 10$  anos de idade e o uso de muletas foi exigido por 40% dos casos e apenas um paciente precisava de cadeira de rodas, o que confirma a lenta progressão da SPG4. De forma semelhante a estudos em outras populações, os pacientes com SPG11 apresentavam fenótipos mais graves do que as demais formas de PEH, com 83,3% necessitando de cadeira de rodas para locomoção. Destacamos que 2/6 pacientes com SPG11 (2 famílias) apresentaram ceratocone bilateral, uma característica extra-neurológica que não havia sido associada anteriormente a SPG11. Estudos adicionais sobre fisiopatologia e história natural da SPG4 e SPG11 são necessários para uma melhor compreensão destas doenças raras, negligenciadas e atualmente sem tratamentos modificadores.