

PARAPLEGIA ESPASTICA FAMILIAL

DISCUSSAO GENETICO-CIENTIFICA A PROPOSITO DE UMA
FAMILIA DE AFETADOS

AGUINALDO GONÇALVES *

Poucos anos após as primeiras descrições clínicas deste agravo (Erb, 1875 e Charcot, 1876), ainda no século passado, Strümpell descreveu seu substrato histopatológico, correspondendo a uma leucodistrofia difusa do sistema nervoso central, embora predominante nos tratos espinhais piramidais (Pratt, 1967), levando à rigidez e limitação da marcha e deformidade em flexão e hipotrofia dos membros inferiores (Dassen & Fustinoni, 1949). Os reflexos encontram-se exarcebados. O sistema sensorial, controles esfínterianos, motricidade das extremidades superiores e nível intelectual estão preservados (Nelson, 1971).

Do ponto de vista genético, existem relatos de, na mesma região, o mesmo pesquisador detetar famílias com diferentes modos de herança. De fato Van Bogaert (1952) descreveu quatro famílias atingidas por paraplegia espástica: três em que a doença se manifestou de acordo com o modelo autosômico dominante e, na outra, autossômica recessiva, caracterizando-se, assim, a doença, por apresentar o fenômeno da heterogenia genética (Fuhrmann & Vogel, 1969). De qualquer modo, é de desenvolvimento progressivo, não presente ao nascimento, sendo, portanto, imprópria a designação "congenita", atribuída por alguns autores (Tips, 1964).

Em nosso meio, conhece-se o estudo realizado por Carpilovski, 1960, em grande família brasileira, de ascendência branca. No caso, observou-se sua transmissão por gene autossômico dominai, com aparecimento clínico da condição na idade adulta ($38, 33 \pm 1,74$ anos), não influenciando a viabilidade ou fertilidade dos afetados.

Latu sensu, a paraplegia espástica familiar se diferencia com relativa facilidade das demais afecções neuro-leucodistróficas: a de células globóides (ou doença de Krabbe ou esclerose difusa), a leucodistrofia metacromática e a leucodistrofia ortocromática. A primeira apresenta como recurso diagnóstico sua evolução clínica, achados laboratoriais e características genéticas. Clinicamente, trata-se de doença pediátrica, de aparecimento no primeiro ano de vida: ao período de comprometimento neurológico (em que quadros de paraplegia podem ocorrer), segue-se o estágio neuro-vegetativo, antecedendo o óbito (Hagberg,

* Professor Assistente, Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo; Pesquisador III, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

1971). Laboratorialmente, pode haver eliminação de sulfatídeos urinários, porém este não é um sinal específico de leucodistrofia das células globóides (Hagberg, 1965). Geneticamente, trata-se de afecção recessiva, não associada à idade materna.

A leucodistrofia metacromática apresenta uma forma juvenil e outra adulta. A primeira se inicia entre os 6 e 10 anos, com transtornos oculares e auditivos, nistagmo, marcha atáxica e alterações psíquicas; o afetado evolui para estado espástico grave, que, às vezes, se associa a ataxia cerebelosa, cegueira e demência total. A segunda inicia-se na puberdade, com alterações visuais, da linguagem e da marcha; em alguns pacientes, há paresias e tetraparesias; são possíveis também os quadros bulbares e atetóticos, o eventual predomínio do quadro psíquico mascara a doença neurológica. O diagnóstico envolve tal evolução clínica, aumento dos ventrículos cerebrais na pneumoencefalografia e hiperproteínoorraquia. Geneticamente, sua transmissão também é autossômica recessiva, desconhecendo-se a frequência do gene (Beker, 1968). A leucodistrofia ortocromática é neuropatia desmielinizante degenerativa que se manifesta também como paraplegia espástica, porém seu quadro clínico envolve outros sinais como amaurose, ptose palpebral e atrofia do nervo óptico.

Do ponto de vista citológico, na leucodistrofia metacromática há grande variabilidade de inclusões dentro da oligodendroglia, algumas das quais amorfas, enquanto outras com estrutura lamelar bem definida, diferindo das células globóides da doença de Krabbe que apresentam áreas bem delimitadas, relativamente translúcidas, e com depósitos moderadamente osmiófilos, favorecendo assim a hipótese de sua possível origem de elementos mesodérmicos em oposição a elementos da macroglia (Nelson, 1971).

OBSERVAÇÃO

J. C., 27 anos, solteiro, procedente de Manduri (SP), atendido no Ambulatório de Neuroclínica* com queixa de dificuldade ao deambular, por fraqueza de membros inferiores, há 10 anos; há 17 anos, episódios de cefaléia frontal bilateral, sem fatores desencadeantes, contínua, sem irradiação e que regride com analgésicos. *Exame físico* — Paciente, magro, fácies miopático, com acromegalia nasal, dentes em mau estado, fígado palpável a um centímetro do rebordo costal na linha hemiclavicular com características normais. *Exame neurológico* — Marcha pareto-espástica, motilidade ativa diminuída em todos os segmentos, hipertrofia dos músculos dos membros superiores, hipotrofia dos membros inferiores, hipertonia elástica, Romberg positivo. *Antecedentes anamnésicos* — Negadas intercorrências gestacionais e natais; em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, a única alteração é o controle anal atingido aos sete anos; o interrogatório sobre passado mórbido registrou apenas doenças próprias da infância (sarampo, varicela); em relação à escolaridade, atingiu o terceiro ano primário com aproveitamento razoável. A investigação dos antecedentes familiares

* Estudado pelo Prof. Jeová Barros da Silva, Assistente do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

revelou os dados do heredograma da figura 1, sendo o elemento IV.1 identificado como afetado e examinado a seguir: 30 anos; evolução neuro-psicomotora normal até os 20 anos de idade quando começou a notar dificuldade progressiva para deambular. O exame clínico não revelou qualquer alteração; ao exame neurológico, observou-se hipertonia elástica em membros inferiores; discreto tremor sem dismetria nas provas de coordenação, sinal de Romberg com discreta oscilação e hiperatividade reflexa bilateral universal.

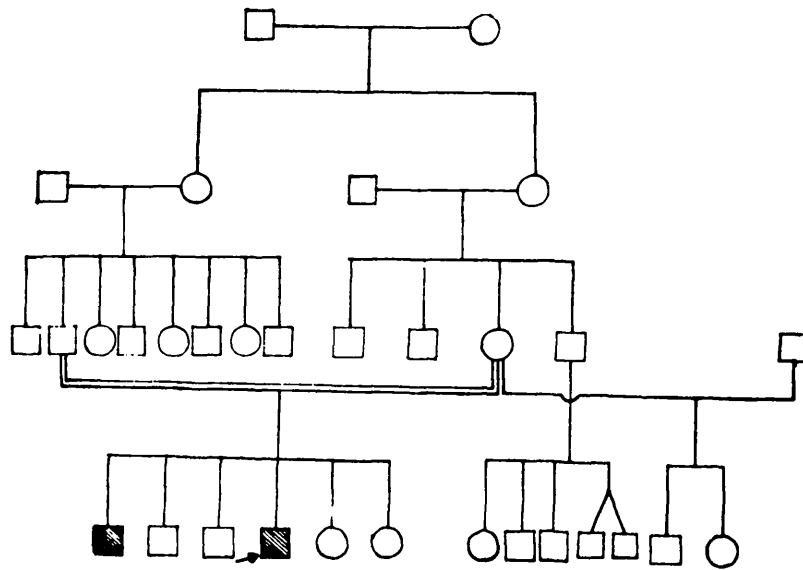


Fig. 1 — Anamnese familiar de J.C. (A.G. 12/72).

COMENTARIOS

Como na literatura pertinente não há evidência de uma transmissão genética precisa para a paraplegia espástica familiar, os casos aqui relatados constituem substrato para discussão de padrões de herança em Genética Clínica, e subsequentes Aconselhamento Genético e Orientação Familiar, envolvendo conceitos básicos de Genética Humana aplicados à Clínica e discutidos em publicação anterior (Gonçalves, 1974).

No caso, deve-se, preliminarmente, aventar a possibilidade de ocorrência de distorção de averiguação quanto à presença de formas frustras na ascendência dos afetados: teoricamente esta eventualidade poderia ocorrer, pois tais elementos não puderam ser submetidos a exame clínico especializado, sendo considerados como não afetados através do relato dos descendentes (afetados e mãe). No entanto, não há, na literatura, referências a forma frusta da doença.

A existência de fenocópia, condição de peristase em que o meio simula fenótipo condicionado por ação genética (Maffei, 1970), no caso vertente, se torna pouco provável, pela ausência de intercorrências (v.g. drogas, traumatismos, radiações, alterações metabólicas) em todas as gestações. Adicionalmente, fenocópias são comuns em características de pequena monta, como polidactilia, clinodactilia, sendo rara em patologias complexas e sindrômicas, como a paraplegia espástica familiar.

A hipótese de mutação se justificaria por ser ela a causa mais frequente pelo aparecimento de uma afecção hereditária em família onde anteriormente esta não existia (Gates, 1960). No caso, sua exclusão é impossível, mas sua ocorrência é pouco provável, pois poderia tratar-se apenas de mutação autossômica dominante em célula parental germinativa (Penrose, 1957).

Levando em conta as evidências apresentadas pelo heredograma, ainda que os outros padrões mendelianos não possam ser seguramente excluídos, parece tratar-se de herança autossômica recessiva (Thompson & Thompson, 1971), pois: a — São afetados apenas indivíduos da mesma irmandade e não progenitores, descendentes ou outros parentes, i.e., a doença apresenta prevalência familiar horizontal e não vertical; b — Os afetados são descendentes de casamento consanguíneo. Os demais elementos da família, inclusive um dos progenitores, quando não se casam com indivíduos aparentados, não apresentam descendência afetada.

A doença autossômica dominante tende a desenvolver manifestações clínicas num período tardio da vida (Motulsky & Hechet, 1964), mas caracteristicamente, aparece em várias gestações, definindo uma prevalência horizontal e vertical, e pessoas não afetadas não transmitem a afecção a seus filhos (Clarke, 1965), desde que a penetrância do gene seja completa.

Embora não se trate de herança ligada ao sexo, esta igualmente poderia ser objeto de cogitação, pois ambos os afetados são do sexo masculino, podendo a normalidade dos descendentes do segundo casamento da mãe advir do tamanho reduzido da amostra.

Pressuposta a hipótese de herança autossômica recessiva, a probabilidade de recorrência da condição em gestação posterior da genitora dos afetados se torna bastante pequena, apesar de já existirem dois afetados, principalmente pelo fato de o atual esposo não ser aparentado.

RESUMO

Foi estudada uma família com dois elementos afetados por paraplegia espástica familiar, provenientes de casamento consanguíneo, neuropatia de interesse genético por apresentar o fenômeno de heterogenia genética. O mecanismo de transmissão hereditária é discutido concluindo-se por possível herança autossômica recessiva.

SUMMARY

Familial spastic paraplegia: clinical-genetic discussion a propos of an affected sibship.

Because of the genetic heterogeny of this condition, a family with two brothers affected by familial spastic paraplegia, descendent from a consanguinous marriage, is reported. The envolved hereditary transmission mechanism is discussed being concluded as possibly the autossomic recessive one.

REFERENCIAS

1. BECKER, P. E. — Enfermidades demielizantes degenerativas. *Genética Humana* (Barcelona) 5:1, 1969.
2. BICKERSTAFF, E. F. — Hereditary spastic paraplegia. *J. Neurol. Neurosurg & Psychiat.* (London) 13:134, 1950.
3. CARPILOVSKY, J. C. — Hereditary spino-cerebellar ataxia in a large Brazilian kindred. *Acta Gen. Med. Gene* (Roma) 119:334, 1960.
4. CLARKE, C. A. — *Genetica Practica. Versão Castelhana.* Toray, Barcelona, 1965.
5. DASSEN, R. & FOSTINONI, P. — *Sistema Nervoso. Versão castelhana.* El Ateneo, Buenos Aires, 1949.
6. FUHRMANN, W. & VOGEL, F. — *Genetic Counseling.* Springer-Verlag, New York, 1969.
7. GATES, R. R. — *Human Genetics.* MacMillan, New York, 1959.
8. GONÇALVES, A. — Ambulatório de Genética II: os diferentes elementos das patologias atendidas. *Rev. Bras. Clin. Terap.* (São Paulo) 3:37, 1974.
9. HAGBERG, B.; SVENNERHOLM, L. & WRANNE, B. — The excretion of urinary sulfatides in health and neurological disease. *Acta Pediat. Scand.* 54:409, 1965.
10. HAGBERG, B. — Clinical aspects of globoid cells and metachromatic leucodistrophies. *In* Bergsma, D. — *The Second Conference on the Clinical Delineation of Birth Defects. Part VI: Nervous System.* National Foundation March of Dimes, Baltimore, 1971.
11. JOHNSTON, A. W. & MCKUSICK, V. A. — A sex-linked recessive form of spastic paraplegia. *Amer. J. Hum. Gen.* (New Orleans) 14:83, 1962.
12. MAFFEI, W. E. — Aspectos genéticos da patologia humana. *Rev. Paul. Med.* (São Paulo) 78:81, 1970.
13. MCKUSICK, V. A. — *Mendelin inheritance in man.* John Hopkins Press, Baltimore, 1971.
14. MOTULSKI, A. G. & HECHET, F. — Genetic prognosis and counseling. *Am. J. Obs. Gynec.* 90:1227, 1964.
15. NELSON, W. E. — *Tratado de Pediatria.* Salvat, Barcelona, 1971.
16. NELSON, E. — Nosology of the leucodistrophies: ultra-structural contributions. *In* Bergsma, D. — *The Second Conference on the Clinical Delineation of Birth Defects, Part VI: Nervous System.* National Foundation March of Dimes, Baltimore, 1971.
17. PENROSE, L. S. — Mutation in man: effects of radiation on human heredity. *Who* (Geneve) 101, 1957.
18. PRATT, R. T. C. — Familial spastic paraplegia. *In* *The Genetics of Neurological Diseases.* Oxford University Press, London, 1967.

19. TIPS, R. L. — Family studies in patients with congenital spastic paraplegia. *J. Ment. Def. Res. (Kent)* 6:94, 1962.
20. TIPS, R. L. — The "whole family" concept in Clinical Genetics. *Am. J. Dis. Child. (Chicago)* 107:67, 1964.
21. THOMPSON, I. E. & THOMPSON, M. W. — *Genetica Medica. Versão brasileira.* Atheneu, Guanabara, 1971.
22. VAN BOGAERT, L. — Etude genetique sur les paraplegies spasmodiques familiales. *J. Genet. Hum., Geneve*, 1:6, 1952.

Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública da USP — Av. Dr. Arnaldo 715 — 01255 São Paulo, SP — Brasil.