

SÍNDROME DE LISON: RELATO DE CASO CLÍNICO

Thais Cristine Maciel Kaill¹, Elenice Stroparo².

Resumo

A síndrome de Lison é uma rara condição genética, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por apresentar espasticidade e fraqueza de membros inferiores, atrofia cerebelar, vitiligo, ataxia, atraso no desenvolvimento intelectual e motor. O diagnóstico é baseado na história clínica do paciente, características genéticas, exclusão, exames laboratoriais e de imagem. O diagnóstico precoce é de suma importância para evitar problemas decorrentes da fraqueza muscular, encurtamentos e deformidades nos membros que apresenta dificuldade de locomoção. Ações terapêuticas não alteram o curso da doença, entretanto são muito importantes para melhora do quadro clínico do portador, decorrente da mobilização deficiente. O presente trabalho teve como objetivo relatar o caso clínico de um portador da síndrome de Lison e acompanhar seu desenvolvimento intelectual e motor.

Palavras-chave: Síndrome de Lison. Paraplegia Espástica Hereditária. Terapia Ocupacional.

Abstract

The Lison syndrome is a rare genetic condition, recessive autosomal, characterized in that spasticity and weakness of the lower limbs, cerebellar atrophy, vitiligo, ataxia, delayed mental and motor development. The diagnosis is based on clinical history, genetic features, exclusion, laboratory tests and imaging. Early diagnosis is of paramount importance to avoid problems arising from muscle weakness, shortenings and deformities in limbs presenting limited mobility. Therapeutic actions do not alter the course of disease, but they are very important for clinical improvement carrier, due to poor mobilization. This study aimed to report a case of a holder of Lison syndrome and track their intellectual and motor development.

Keywords: Syndrome Lison. Hereditary Spastic Paraplegia. Occupational therapy.

Introdução

Síndrome de Lison, também conhecida como paraplegia espástica com vitiligo ou SPG23, é uma doença neurológica, pertencente a um grande grupo de doenças genéticas, as Paraplegias Espásticas Hereditárias (HEP) (KNIFFIN, 2015). O gene mutante ainda não foi identificado, porém seu *locus* foi mapeado em uma região de aproximadamente 25cm de cromossomo 1q24-q32, e representa uma forma complexa autossômica recessiva de HEP (FINSTERER *et al.*, 2012). A patologia ainda é pouco divulgada nos meios profissionais e científicos, sua incidência é de 1/1.000.000. Os pacientes afetados apresentam acometimento da atividade muscular e rigidez de

1 Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná.

2 Farmacêutica Bioquímica, Profa. da Universidade Tuiuti do Paraná .Endereço eletrônico para correspondência: Elenice Stroparo, elenicestroparo@utp.br Projeto Aprovado pelo Comitê de Ética - CAEE: 50628015.8.0000.5529

membros inferiores, espasticidade, alterações cerebelares, ataxia, hiperreflexia, lesões cutâneas pigmentares e envelhecimento precoce (BLUMEN *et al.*, 2003).

As HEP são um grupo de doenças genéticas, neurodegenerativas, definidas por apresentar espasticidade progressiva e fraqueza dos membros inferiores (FONTAINE *et al.*, 2000). Ocorrem pelo comprometimento dos axônios do trato corticoespinal, os quais apresentam desenvolvimento anormal ou sofrem uma degeneração progressiva (CAVAÇANA, 2014). As HEP são divididas clinicamente em formas puras e complexas, sendo diferenciadas pelos aspectos clínicos (FONTAINE *et al.*, 2000). As HEP puras apresentam espasticidade progressiva, rigidez e fraqueza de membros inferiores, e em alguns casos incontinência urinária. Já as complexas além de apresentarem o mesmo quadro da forma pura, estão associadas também à retardo mental, demência, epilepsia, atrofia óptica, anormalidades retinianas, glaucoma, miotonía, alterações cerebelares, envelhecimento precoce, anormalidades esqueléticas e alterações na pigmentação da pele. As formas puras acontecem em maior proporção em caráter autossômico dominante e as complexas em caráter autossômico recessivo (CATELLANOS e CHAVIANO, 2002).

As HEP podem ser transmitidas geneticamente de forma autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR), ligada ao cromossomo X (XL) e de herança materna (forma mitocondrial) (GIUDICE *et al.*, 2014). Até então foram mapeados 20 *locus* e 31 genes associados à HEP. Os *loci* associados à HEP são denominados SPG (*spastic gait* – locomoção prejudicada) e numerados de acordo com a ordem cronológica em que foram descobertos (HERNÁNDEZ *et al.*, 2013).

O diagnóstico para as HEP é constituído em investigações e evoluções clínicas, história individual, familiar, achados laboratoriais, características genéticas e exclusão (CAVAÇANA, 2014). Os sintomas típicos como, alteração da marcha espástica, fraqueza e quadros neurológicos são de suma importância para investigações de HEP. A história familiar é importante, pois na maioria dos casos, ocorrem comprometimentos em pessoas da mesma família, e também para pesquisa do tipo de transmissão, autossômica dominante ou recessiva, fator ligado ao X ou forma mitocondrial (FINK, 2013). Exames neurológicos clínicos para identificação de fraqueza dos membros inferiores, espasticidade, hiperreflexia, resposta plantar prejudicada, são enquadrados para diagnóstico de HEP (FINSTERER *et al.*, 2012).

O tratamento para as HEP é direcionado no propósito de reduzir os sintomas e melhorar a força, equilíbrio e agilidade do portador. As intervenções terapêuticas como, fisioterapia, equoterapia, hidroterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional são fundamentais para melhora da qualidade de vida do portador. Exercícios específicos são extremamente úteis na recuperação e melhora da função motora, favorecem a independência funcional, minimizam dificuldades decorrentes da mobilidade deficiente, compensam a perda da função e aumentam a qualidade de vida dos pacientes (COLLA, PETERNELLA e MENDES, 2014).

O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso clínico um de suposto portador da Síndrome de Lison e acompanhar a evolução da doença, bem como a evolução intelectual e motora do paciente. A pesquisa foi realizada com base em análises documentais dos dados

relativos à anamnese, avaliação e relatórios terapêuticos, exames e avaliações multidisciplinares, disponibilizados pelo responsável do participante.

2 Relato De Caso

ALN, sexo masculino, 09 anos de idade, nascido em 14/09/2006. Segunda gestação de casal não consanguíneo, nascido de parto normal com 38,5 semanas gestacionais, peso ao nascer de 3.105g, 50 cm de comprimento e 35 cm de perímetro cefálico. Apresentou boletim de Apgar de 9 e 10, no 1º e 5º minutos de vida, respectivamente. Quanto aos antecedentes familiares, apresentava uma irmã falecida com quatro meses de gestação, por causa desconhecida. E um irmão, filho apenas de seu pai, que veio a óbito com dois dias de vida por causa também desconhecida.

Durante a anamnese, conforme relato materno, o paciente teve um atraso considerável na aquisição motora e intelectual. Mãe relata que aos dois meses de idade foi percebido desvio ocular progressivo, corrigido por processo cirúrgico em 21/11/2007. As investigações deram início em 2007, pelo fato do desenvolvimento neuropsicomotor estar atrasado. Foi realizada ressonância magnética de crânio que delatou atrofia cerebelar. Aos cinco anos de idade o paciente manifestou vitiligo (FIGURA 1).



FIGURA 01: Paciente relatado com perda da pigmentação da pele (surgimento de manchas).
FONTE: Autor (2015)

Exames neurológicos, físicos e de imagem demonstraram ataxia, espasticidade dos membros inferiores, hiperreflexia, hipotonia, rigidez muscular grave e incontinência urinária.

A pesquisa ampliada para erros inatos do metabolismo foi negativa. O cariótipo de linfócitos do sangue periférico exibiu constituição normal para o sexo masculino (46,XY), as pesquisas moleculares para ataxia de Friedreich e síndrome de Joubert foram negativas. Exames laboratoriais mostraram-se normais.

Ao exame físico, foi evidenciado, que o paciente apresenta braquicefalia, orelhas em abano, lagoftalmia leve, nariz proeminente e em bico, lesões pigmentares disseminadas na pele e resposta plantar extensora.

A análise conjunta da história clínica, exames laboratoriais, neurológicos, pesquisas moleculares, imagem e exclusão, sugeriram diagnóstico da síndrome de Lison, em março de 2011.

A partir daí foi iniciado tratamento visando à melhora da saúde e do bem-estar do paciente. Os tratamentos são fundamentados em ações terapêuticas como, fisioterapia, fonoaudiologia, equoterapia e hidroterapia, com finalidade de desenvolver a marcha, coordenação motora, comunicação e independência nas atividades de vida diária.

3 Discussão

As paraplegias espásticas hereditárias foram descritas em 1880 por Ernst Adolf Strumpell, que relatou dois casos de HEP de caráter autossômico dominante (CAVAÇANA, 2014). A síndrome de Lison foi descrita aproximadamente 100 anos após, em 1980 por Abdallat e em 1981 por Lison, que relataram uma família Jordaniã, cujos três irmãos apresentavam paraplegia espástica progressiva, ataxia cerebelar e alterações na pigmentação da pele (BLUMEN, *et al.*, 2003).

Portadores de diferentes síndromes genéticas apresentam maneiras comportamentais características, havendo indicações de que existam bases genéticas para muitos padrões comportamentais (HALL, 2002). O paciente, do presente caso, expressa padrões comportamentais semelhantes à síndrome de Lison, destacando, espasticidade de membros inferiores, ataxia e vitiligo. Entretanto algumas manifestações presentes no portador como resposta plantar extensora e incontinência urinária são percebidos em geral nas HEP.

As HEP ocorrem devido mutações nos genes que codificam proteínas envolvidas na manutenção corticoespinal. Ocorre degeneração ou desenvolvimento anormal dos axônios, envolvendo tratos corticoespinais, afetando principalmente a extremidade distal, na medula espinal torácica. Além disso, resulta, em menores casos, degeneração na medula espinal cervical. O funcionamento e a manutenção dos axônios dependem da maquinaria genética e bioquímica do corpo celular (WERNECK e SANCHES, 1979; SILVA e FREITAS, 2012).

Na HEP ocorre degeneração progressiva dos axônios, que se inicia nas terminações e progride para o corpo celular do neurônio, essas degenerações dos axônios são suficientes para causar atrofia torácica e cervical (WERNECK e SANCHES, 1979). Nos casos mais leves de HEP, as de caráter autossômico dominante, os afetados apresentam uma qualidade de vida melhor, tendo a

doença uma progressão mais lenta. Já nos casos mais graves, os de caráter autossômico recessivo, apresentam um pior prognóstico, na maioria das vezes envolvendo alterações cerebelares, o que dificulta um diagnóstico correto (CAVAÇANA, 2014).

O modo de transmissão das HEP é dividido em quatro formas, sendo elas: autossômica dominante (AD), autossômica recessiva (AR), ligada ao cromossomo X (XL) e de herança materna (forma mitocondrial). As formas hereditárias autossômicas dominantes são mais freqüentes, representando 70% dos casos de HEP (STARLING *et al.*, 2002). Onze genes foram identificados: ATL1 (SPG3), SPAST (SPG4), NIPA1 (SPG 6), KIAA 0196 (SPG 8), KIF5A (SPG10), RNT2 (SPG12), SPGD1 (SPG13), BSCL2 (SPG17), REEP1 (SPG 31), ZFYVE27 (SPG33), e SLC33A1 (SPG42). Existem outras formas de HEP de caráter dominante, onde seus genes ainda não foram completamente identificados, nesses casos foram mapeados seus *locis*. Existem 27 formas hereditárias autossômicas recessivas, todas têm inícios diferentes. Foram identificados 16 genes: CYP7B1 (SPG5), SPG7 (SPG7), KIAA1840 (SPG11), ZFYVE26 (SPG15), ERLIN2 (SPG18), SPG20 (SPG20), ACP33 (SPG21), KIF1A (SPG30), FA2H (SPG35), NTE (SPG39), GJA12/GJC2 (SPG44), KIAA0415 (SPG48), e quatro genes que codificam para o complexo AP4 (SPG47). Existem outras formas de HEP de caráter recessivo, onde seus genes ainda não foram completamente identificados, nesses casos foram mapeados seus *locis*. Existem cinco características genéticas de HEP ligadas ao cromossomo X, onde três genes foram identificados: L1CAM (SPG 1), PLP1 (SPG2) e SLC16A2 (SPG 22). As HEP de herança genética materna, chamada de forma mitocondrial está relacionada à mutação no gene ATP6. A mesma mutação foi ligada a síndrome de Leigh e há indícios de que a variabilidade genética contribui para o desenvolvimento da HEP (FINSTERER *et al.*, 2012). As HEP complexas, as de caráter autossômico recessivo, são mais graves e debilitantes do que as formas puras, os aparecimentos de novos sintomas podem ser mais rápidos, mais agressivos e produzir maiores desvantagens ao paciente (FINK, 2013).

A Síndrome de Lison é de caráter autossômico recessivo, pois suas manifestações clínicas além de incluírem sintomas relacionados à forma autossômica dominante, também se enquadram acometimentos mais graves como atrofia cerebelar. O gene mutante não foi identificado, porém seu *locus* foi mapeado em uma região de aproximadamente 25cm de cromossomo 1q24-q32 (BLUMEN *et al.*, 2003).

A incidência das HEP varia entre 4,3 e 9,8/100.000 habitantes, com média de 7,4/100.000 habitantes. As formas autossômicas dominantes são mais freqüentes, com média de ocorrência de cerca de 5,5/100.000 habitantes. Dentro das formas AD, cerca de 40-45% dos afetados apresentam mutações no gene SPAST (SPG4), 4,5-6,5% dos casos apresentam mutações nos genes REEP1 (SPG31). As formas autossômicas recessivas são menos predominantes, com média de 0,6/100.000 habitantes, mutações em SPG11 ocorrem em cerca de 60% dos casos (FINSTERER *et al.*, 2012).

Com relação aos aspectos clínicos da síndrome de Lison, o paciente ajustou-se nas características relatadas por diversos autores, apresentando andar desequilibrado, espasticidade, vitiligo, tremor, dismorfismo facial, atrofia cerebelar e hiperreflexia, entretanto sinais de envelhecimento

precoce ainda não foram evidenciados no paciente (KNIFFIN, 2015; FINSTERER *et al.*, 2012; BLUMEN *et al.*, 2003; SILVA e FREITAS, 2012). A espasticidade progressiva se define como uma resistência a extensão, levando a hiperreflexia, que consiste no aumento da resposta aos estímulos normais, podendo resultar em episódios contínuos de espasmos e movimentos involuntários dos membros (SETTON, PEREIRA e SANTOS, 1995). O andar desequilibrado é ocasionado também decorrente à ataxia, que se baseia em degeneração progressiva do cerebelo e suas vias, causando alterações no equilíbrio e na marcha, falta de coordenação e tremor postural (MARTINS, RODRIGUES e OLIVEIRA, 2013). Outro sinal clínico da síndrome é a atrofia cerebelar, uma situação onde ocorre redução de volume da massa encefálica, devido à morte celular (neurônios). Dependendo da área afetada, a atrofia pode ocasionar: dificuldades para caminhar, dificuldades na aprendizagem, mudanças no humor, no comportamento e na personalidade, apatia, desorientação, entre outros (ROTTA, 2002). As alterações na pigmentação da pele são sinais primordiais para o diagnóstico da síndrome de Lison, o vitiligo se caracteriza pela despigmentação da pele, com perda de melanócitos, que aparecem em qualquer localização do corpo. Com relação à síndrome não se sabe ainda o mecanismo afetado para explicar o aparecimento do vitiligo (BELLET e PROSE, 2005).

O diagnóstico das HEP é baseado no quadro clínico, história individual e familiar, exames laboratoriais, neurológicos, neuropsicológicos, imagem e por exclusão de outras patologias. Investigações neuropatológicas como ressonância magnética, eletroencefalograma, entre outras, são importantes para determinar atrofia, comprometimentos cerebelares e degeneração axonal do trato corticoespinal. Testes neuropsicológicos, como condução do nervo, potenciais evocados motores também são solicitados para o diagnóstico (CATELLANOS e CHAVIANO, 2002).

Exames genéticos de biologia molecular estão cada vez mais disponíveis e são potencialmente úteis para confirmar o diagnóstico clínico da HEP (FINK, 2013). Entretanto, os exames de biologia molecular de rotina estão disponíveis apenas para alguns tipos de HEP (SPG3, SPG4, SPG7, SPG8, SPG10, SPG11, SPG31). Vários estudos estão em andamento para acelerar e melhorar a relação custo/ eficácia da biologia molecular para o diagnóstico. Nos casos onde ainda não é possível a identificação pela biologia molecular, é utilizado em esquema de acordo com a clínica do paciente e exclusão de outras doenças, para concluir o diagnóstico de HEP (WERNECK e SANCHES, 1979).

Algumas entidades clínicas como a esclerose múltipla, deficiência de vitamina B12, síndrome de Joubert, ataxia de Friedreich, HTLV 1 e distúrbios metabólicos são diagnósticos diferenciais da Síndrome de Lison (FINK, 2013). Para os quais, o paciente apresentou exames laboratoriais normais, o resultado do teste genético para a Síndrome de Joubert foi negativo, o exame para cariotipagem teve como conclusão um cariótipo masculino sem anormalidades, a pesquisa de erros inatos do metabolismo apresentou-se normal e a pesquisa de FRDA (ataxia de Friedreich), não detectou mutação.

Casos isolados de HEP são freqüentes, pois alguns dos genes foram recentemente descobertos e não se sabe exatamente as variações e aspectos clínicos que causam nos portadores (CAVAÇANA, 2014). Por este motivo o diagnóstico ainda, em determinadas síndromes e doenças relacionadas às HEP, pode ser equivocado e ter sua identificação precisa após o aparecimento dos sintomas. A

progressão da doença é variável de um paciente para outro, existem formas de início infantil que se estabilizam na adolescência, outros casos de início precoce, antes dos 35 anos de idade, que tem um avanço mais lento, onde os portadores normalmente deambulam sem ajuda, e casos mais graves, com início tardio, mais de 35 anos de idade, onde a progressão é rápida, e os portadores perdem a capacidade de andar com aproximadamente 65 anos de idade (BERCIANO *et al.*, 2015).

O tratamento para as HEP, conjuntamente para a Síndrome de Lison, não são capazes de modificar o curso da doença, mas são extremamente úteis para garantir o bem estar, melhora do quadro e independência do paciente (HERNÁNDEZ *et al.*, 2013). Os processos de reabilitação como, fisioterapia, equoterapia, fonoaudiologia, tem o objetivo de ajudar o paciente a atingir seu melhor potencial físico, psicológico, social, vocacional e educacional, compatível com seu déficit fisiológico ou anatômico, limitações ambientais, desejos e planos de vida (DELISA, 2002).

O paciente descrito, desde os 5 anos de idade, teve suporte nos âmbitos em que apresentava bloqueio, antes disso não sentava sozinho, não falava, não ficava em pé. A fisioterapia tem como objetivo a prevenção das retrações, a manutenção da mobilidade das articulações e o treino da marcha (ROCKENBACH e CARVALHO, 2007). O acompanhamento fisioterapêutico normalizou e estabilizou o tônus muscular do paciente, preveniu contra encurtamentos e deformidades através de alongamento do músculo tendíneo, estimulou posturas neuroevolutivas, desenvolveu reações de equilíbrio, proteção e coordenação, e favoreceu a marcha.

A equoterapia propicia ao paciente modular o tônus muscular para poder ajustar, manter, recuperar, adaptar e melhorar o equilíbrio postural (TOIGO, LEAL e ÁVILA, 2008). Estudos comprovam que as sessões de equoterapia realizadas rotineiramente proporcionam alterações no equilíbrio e na estabilidade do andar do paciente, favorecendo ajustes posturais e motores. Melhores resultados são evidenciados quando o tratamento é iniciado em crianças com idades mais precoces (GRAUP *et al.*, 2006). Com o auxílio equoterapico o paciente apresentou melhora significativa no desenvolvimento psicomotor, diminuindo significativamente os movimentos trêmulos, a partir de movimentação ativa de membros superiores, extensão e rotação de tronco, descarga de peso bilateral, trocas de posturas realizadas com o cavalo parado. O relatório da equoterapia, após 2 anos de tratamento, informou evolução nos exercícios que exigiam mais equilíbrio dinâmico, como exercícios em pé sem apoio das mãos na manta com o cavalo em movimento.

A terapia ocupacional também garantiu melhora no quadro clínico do paciente a partir de estímulos relacionados à coordenação motora e visomotora, normalização de tônus muscular de membros inferiores, reação de proteção e equilíbrio, proporcionando, aumento da atenção e concentração, independência na alimentação e deambulação. A fonoaudiologia garantiu adequar às funções neuro vegetativas, mobilidade dos órgãos fonoarticulatórios e comunicação.

Atualmente o paciente frequenta a escola Paranaense de Reabilitação e Educação Especial Nabil Tacla, deambula sozinho, porém com dificuldades, apresentando uma resposta plantar extensora (andar nas pontas dos pés). Dirige-se ao banheiro e alimenta-se sozinho, comunica-se com dificuldade, entretanto a mãe relata entender o que o paciente expressa.

Após iniciar reabilitação na escola e ações terapêuticas o paciente demonstrou melhora significativa no quadro clínico, garantindo independência, melhor potencial físico, psicológico, social, vocacional e educacional, compatível com seu déficit fisiológico ou anatômico, desejos e planos de vida.

Considerações Finais

A síndrome de Lison é uma rara doença hereditária autossômica recessiva, causando nos portadores espasticidade e fraqueza de membros inferiores, atrofia cerebelar, vitiligo, hiperreflexia e ataxia.

Ainda há dificuldades para a avaliação e diagnóstico desta síndrome, necessitando de alto índice de suspeita clínica para obter um diagnóstico precoce e antecipar a ocorrência de problemas característicos, como: fraqueza de membros inferiores, atraso no desenvolvimento intelectual e motor, prevenção de encurtamentos e deformidades nos membros resultando dificuldade de locomoção.

Por ser de caráter genético, o diagnóstico possibilita, ainda, orientar os pais quanto ao risco de repetição na família. Avanços na genética, neurologia e biologia molecular, serão fundamentais para desvendar os processos envolvidos nos mecanismos patológicos das HEP, como a fisiopatologia das mutações nos genes que codificam proteínas envolvidas na manutenção corticoespinhal e identificação dos genes afetados nas diferentes formas de HEP. Os relatos na literatura, com relação a esta síndrome, são escassos, e espera-se com este trabalho poder auxiliar em futuros estudos, familiares de portadores da síndrome de Lison e demais profissionais da saúde.

Referências

- BELLET, Jane S.; PROSE, Neil S. Vitiligo em crianças: uma revisão de classificação, hipóteses sobre patogênese e tratamento. *An Bras Dermatol*, v.80, n.6, p.631-634, 2005.
- BLUMEN, Segiu C.; BEVAN, Simon; ABU-MOUCH, Saif; NEGUS, David; KAHANA, Michael; INZELBERG, Rifka; MAZARIB, Aziz; MAHAMID, Ahmad; CARASSO, Ralph L.; SLOR, Hanoch; WITHERS, David; NISIPEANU, Puiu; NAVON, Ruth; REID, Evan. A locus for complicated hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 1q24-q32. *Ann Neurol*, v.54, n.6, p.796-803, 2003.
- CATELLANOS, Geraldo R. Robaina; CHAVIANO, Marcos Clavelo. Aspectos clínicos y genéticos en el diagnóstico de la paraparesia espástica hereditária. *Rev Cubana de Pediatría*, v.74 n.1, p.12-14, 2002.
- CAVAÇANA, Natale. Estudo genético-molecular de pacientes discordantes de Paraplegia Espástica Hereditária do tipo 4. 126 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2014.
- COLLA, Ludmila; PETERNELLA, Fabiana Navarro E MENDES, Fernando Cordeiro Vilar. Proposta De Tratamento Fisioterapêutico Para Uma Paciente Portadora De Paraparesia Espástica Tropical: Estudo De Caso. *Revista UNINGÁ*, v.18, n.3, p.17-20, 2014.
- DELISA, Joel A. *Tratado de Medicina de Reabilitação: princípios e prática*. Terceira edição. São Paulo: Manole, 2002.

FINK, John K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*, v.126, n.3, p.307-328, 2013.

FINSTERER, Josef; LOSCHER, Wolfgang; QUASTHOFF, Stefan; WANSCHITZ, Julia; AUER-GRUMBACH, Michaela; STEVANIN, Giovanni. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *Journal of the Neurological Sciences*, v.318, n.1, p.1-18, 2012.

FONTAINE, Bertrand; DAVOINE, Claire Sophie; DURR, Alexandra; PATERNOTTE, Caroline; FEKI, Imed; WEISSENBACH, Jean; HAZAN, Jamile; BRICE, Alexis. A New Locus for Autosomal Dominant Pure Spastic Paraplegia, on Chromosome 2q24-q34. *Am. J. Hum. Genet*, v.66, n.1, p.702-707, 2000.

GIUDICE, Temistocle Lo; LOMBARDI, Federica; SANTORELLI, Filippo Maria; KAWARAI, Toshitaka; ORLACCHIO, Antonio. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Experimental Neurology*, v.261, n.1, p.518-539, 2014.

GRAUP, Susane; OLIVEIRA, Rosana Marin; LINK, Deisi Maria; COPETTI, Fernando. Efeito da equoterapia sobre o padrão motor da marcha em crianças com síndrome de down: uma análise biomecânica. *Revista digital – Buenos Aires*, v.11, n.96, p.13-15, 2006.

HALL, B.D. Adjunct diagnostic test for Angelman syndrome. *Am J Med Genet*, v.109, n.1, p.238-240, 2002.

HERNÁNDEZ, José Antonio Franco; RODRÍGUEZ, Luis Muñoz; LANDÁZUR, Pilar Jubera Ortiz; HERNÁNDEZ, Alejandra García. Uso de sugamadex em doença de Strumpell-Lorrain: relato de dois casos. *Rev. Bras. Anestesiol*, v.63, n.1, p.26-32, 2013.

KNIFFIN, Cassandra L. Spastic paraplegia 23: spg23. Disponível em: <<http://omim.org/entry/270750>>. Acesso em: 06 de março de 2015.

MARTINS, Camilla Polonini; RODRIGUES, Erika de Carvalho; OLIVEIRA, Laura Alice Santos. El abordaje fisioterapéutico de la ataxia espino-cerebelosa: una revisión sistemática. *Fisioter. Pesqui.*, v.20, n.3, p.293-298, 2013.

ROCKENBACH, Raquel Beatriz; CARVALHO, Themis Goretti Moreira Leal. A busca da integralidade na atenção fisioterapêutica em um sujeito com diagnóstico de paraplegia. *Revista Contexto & Saúde Ijuí*, v.6, n.12, p.63-70, 2007.

ROTTA, Newra Tellechea. Paralisia cerebral, novas perspectivas terapêuticas. *Jornal de Pediatria*, v.78, n.1, p.48-54, 2002.

SETTON, Antonio Roberto Ferreira; PEREIRA, Carlos Umberto; SANTOS, José Luciano dos. Hiperreflexia autonômica simpática: revisão da literatura. *J. bras. Neuro.*, v.6, n.2, p.49-54, 1995.

SILVA, Fabio Anciães da; FREITAS, Marcos R. G. Paraplegia espástica familiar. Atualização. *Revista Brasileira de Neurologia*, v.48, n.1, p.25-38, 2012.

STARLING, Antônio; ROCCO, Paulo; BUENO, Mauro Passos; HAZAN, James; ZATZ, Mickel. Autosomal dominant (AD) pure spastic paraplegia (HSP) linked to locus SPG4 affects almost exclusively males in a large pedigree. *J Med Genet*, v.39, n.1, p.77-79, 2002.

TOIGO, Tiago; LEAL, Ernesto César Pinto; ÁVILA, Simone Nunes. O uso da equoterapia como recurso terapêutico para melhora do equilíbrio estático em indivíduos da terceira idade. *Revista Bras. Geriatr. Gerontol*, v.11, n.3, p.391-403, 2008.

WERNECK, Lineu Cesar; SANCHES, Maria Cristina Arrua. Paraplegia Espástica Familiar Com Amiotrofia. *Neuro-Psiquiatria*, v.37, n.2, p.23-26, 1979.