

## **SÍNDROME SPOAN: UMA PARAPLEGIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA CAUSADA POR UNIÕES CONSANGUÍNEAS**

Denise Deda<sup>1</sup>, Elenice Stroparo<sup>2</sup>

### **Resumo**

A consanguinidade é um fator de extrema importância quando relacionado à Síndrome SPOAN (*Splastic Paraplegia, Optic Atrophy and Neuropaty*), síndrome essa classificada como Paraplegia Espástica Hereditária complexa, ou seja, há mais de uma via do sistema nervoso central comprometida. O objetivo dessa revisão foi relacionar a Síndrome SPOAN como uma paraplegia espástica hereditária causada excepcionalmente por relações consanguíneas. A região nordeste apresenta alto nível de endogamia, o que justifica o alto nível de portadores de síndromes genéticas incluindo a SPOAN. Pacientes com essa síndrome podem apresentar perda de função dos membros superiores, deformidades na coluna vertebral e nos pés, podendo perder a sensibilidade dos tornozelos. Para diagnosticar o avanço de tal síndrome foi criada uma escala baseada em treze testes rápidos, entre eles distância que caminha sem tempo, subir escadas e a velocidade com que sobe. Para cuidar de tal caso, é necessário que o profissional da área de saúde, especialmente o Biomédico, seja capaz de instruir o casal consanguíneo durante o aconselhamento genético e, na hora de diagnosticar síndromes genéticas, atue de forma atenta e responsável.

**Palavras-chave:** Endogamia. Neurodegeneração. Aconselhamento genético. Superexpressão do KLC 2.

### **Abstract**

Inbreeding is an extremely important factor when related to SPOAN (*Splastic Paraplegia, Optic Atrophy and Neuropathy*) syndrome, which is classified as complex Hereditary Spastic Paraplegia, there is more than one compromised central nervous system pathway. The aim of this review was to relate SPOAN Syndrome as a hereditary spastic paraplegia exceptionally caused by inbreeding relationships. The northeast region has a high level of inbreeding, which justifies the high level of carriers of genetic syndromes including SPOAN. Patients with this syndrome may have loss of upper limb function, deformities in the spine and feet and may lose ankle sensitivity. To diagnose the progression of such a syndrome, a scale based on thirteen rapid tests was created, including walking a distance without time, climbing stairs and the speed with which it climbs. To take care of such a case, it is necessary that the healthcare professional, especially the Biomedical scientist, be able to instruct the consanguineous couple during genetic counseling and, when diagnose genetic syndromes, the professionals act in an attentive and responsible manner.

**Keywords:** Inbreeding. Neurodegeneration. Genetic counseling. KLC overexpression 2.

### **Introdução**

A síndrome SPOAN (*Splastic Paraplegia, Optic Atrophy and Neuropaty*) é uma doença neurodegenerativa de caráter autossômico recessivo (GRACIANI e KOK, 2010), sendo considerada uma Paraplegia Espástica Hereditária, apresenta um conjunto de desordens representado por espasticidade, fraqueza muscular bilateral e simétrica de caráter progressivo. O SPOAN é classificado como PHE (Paraplegia Espástica Hereditária) complexa, ou seja, seus portadores apresentam mais

1 Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. deni.zdeda@hotmail.com

2 Farmacêutica, professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. elenicestroparo@yahoo.com.br

de uma via do sistema nervoso central comprometida (OLIVEIRA, VASCONCELOS e FIXINA, 2013).

Os casais consanguíneos aumentam a probabilidade de crianças nascerem com heranças de caráter autossômico recessivo, aumentando o risco de desenvolver síndromes. Esses indivíduos, em comparação com não consanguíneos, geralmente são menos instruídos e de um nível escolar baixo o que acaba acarretando em um nível socioeconômico baixo (BHOPAL *et al.*, 2014).

O objetivo dessa revisão é relacionar a Síndrome SPOAN como uma paraplegia espástica hereditária causada excepcionalmente por relações consanguíneas.

## 2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre a Síndrome SPOAN, onde as bases de dados consultadas foram: Scielo, Pubmed, BASE, Google Acadêmico. Para selecionar os artigos e textos, foram utilizados como os seguintes descritores: Consanguinidade, Síndrome SPOAN, Paraplegia Espástica Hereditária, entre outros. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre Agosto de 2019 a dezembro de 2019, e a revisão contou com trabalhos dos últimos dez anos.

## 3. Discussão

### 3.1. A descoberta da Síndrome de Sp oan / histórico

A síndrome SPOAN é uma doença neurodegenerativa de caráter autossômico recessivo. No Brasil há uma prevalência maior na região nordeste: em Serrinha dos Pintos, um em cada 170 habitantes é afetado pela síndrome como relata Graciani e Kok, (2010), 18% da população do Rio Grande do Norte e Paraíba possuem algum tipo de deficiência, SPOAN representa entre 9,5% e 28,4% dessas deficiências (SANTOS, 2013).

O NBCI (*National Center for Biotechnology Information*) denomina o SPOAN como acrônimo das suas características em inglês: *Splastic Paraplegia, Optic Atrophy and Neuropaty*. O primeiro artigo publicado sobre SPOAN foi em 2005, o qual descreve as características da síndrome que deram o nome a mesma (OSADA, COSTA, 2016).

O nordeste brasileiro representa 28% da população total do país, tendo o menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), como descreve Osada e Costa, (2016), a Paraíba tem a menor renda média e menor nível de escolaridade acarretando em um nível socioeconômico baixo, mesmo não sendo uma consequência, esses fatores devem ser associados. Em Serrinha dos Pintos, 32,5% dos casamentos são consanguíneos. Esse hábito passa de geração em geração, e essas pessoas desconhecem a relação entre endogamia e riscos genéticos (SANTOS, 2013; BHOPAL *et al.*, 2014).

A região nordeste apresenta altos níveis de consanguinidade, a endogamia aumenta a frequência de portadores de doenças homozigotas, como descrevem Osada e Costa, (2016). Não afetando, porém, o risco de desenvolver doenças autossômicas dominantes se um dos pais for

afetado e nem ligadas ao cromossomo X se nenhum dos pais for afetado, de acordo com Hamamy, (2011). Os casais consanguíneos aumentam a probabilidade de crianças nascerem com heranças de caráter autossômico recessivo, aumentando o risco de desenvolver síndromes. (BHOPAL *et al.*, 2014).

A definição de casamento consanguíneo é: união entre dois indivíduos que são primos de segundo grau ou mais próximos em que se espera que o filho herde genes idênticos dos pais. No norte da África, Ásia ocidental e sul da Índia, até 50% dos casais são consanguíneos (HAMAMY, 2011).

Existe uma relação entre pobreza, deficiência e educação descrita como “círculo vicioso”, colocando esse indivíduo no patamar de pobres dos pobres. Essas famílias acabam tendo baixa renda, pois esse indivíduo não trabalha e é dependente de seus familiares. A distância de grandes centros médicos acaba interferindo no diagnóstico precoce e também em uma falta de aconselhamento genético (SANTOS, 2013).

Levando em consideração o risco genético, a endogamia é motivo de discussão em vários países. Na China, Coréia do Norte e do Sul e em muitas cidades dos Estados Unidos, o casamento entre primos de primeiro grau é proibido (BHOPAL *et al.*, 2014).

### 3.2. Paraplegia Espástica Hereditária (PHE)

Paraplegia Espástica Hereditária (PHE) associa-se a doenças neurodegenerativas de caráter hereditário, foi descrita primeiramente em 1880. Baseia-se em um conjunto de distúrbios caracterizados de espasticidade, fraqueza muscular bilateral e simétrica de caráter progressivo. Quando ocorre de forma isolada é chamado de pura, e de complicada quando envolve mais de uma característica, como descreve Cavaçana, (2014). O SPOAN é classificado como PHE complexa, ou seja, seus portadores apresentam mais de uma via do sistema nervoso central comprometido (OLIVEIRA, VASCONCELOS, FIXINA, 2013).

Pacientes com essa paraplegia apresentam uma progressão lenta, porém, mesmo tendo as mesmas condições, cada paciente evolui de uma forma. Por isso, se aplica a escala de Paraplegia Espástica brasileira para melhorar o atendimento de pacientes com tal doença. Consta de uma aplicação rápida que não exige equipamentos específicos (SERVELHERE *et al.*, 2016).

A escala de Paraplegia Espástica brasileira inclui treze testes variando de 0 a 4 dependendo do resultado obtido, sendo eles: 1- Distância que caminha sem tempo, 2-Qualidade da marcha, 3-Velocidade máxima da marcha, 4-Subir escadas, 5-velocidade para subir escadas, 6-Levantar-se da cadeira, 7-Espasticidade-Músculos Adutores do Quadril, 8-Espasticidade -flexão do joelho, 9-Fraqueza – abdução do quadril, 10-Fraqueza – dorsiflexão do pé, 11-Pontue na posição supina: Extensão de quadril: coluna lombar e coxas tocam a superfície abdução de quadril: abdução até um ângulo >60° entre as pernas é possível, extensão de joelhos: coxas e panturrilhas tocam a superfície, extensão dorsal do tornozelo: > 10° é possível e pronação do tornozelo : > 10° é possível. 12-Dor secundária a sintomas relacionados à Paraplegia Espástica e 13-Função vesical e intestinal (SERVELHERE *et al.*, 2016).

### 3.3. Características clínicas da Síndrome de Spooan

A síndrome SPOAN é uma doença neurodegenerativa causada pela deleção de 216 pb na região reguladora de KLC2. No final do século 19 houve uma explosão demográfica e simultaneamente existiram muitas práticas culturais envolvendo casamentos consanguíneos aumentando, o número de descendentes afetados com síndromes autossômicas recessivas. Acredita-se que há uma contribuição europeia na taxa de afetados devido à época de colonização (FARIAS *et al.*, 2018).

A análise genética mostrou o marcador D1151883 no cromossomo 11q13. Foi realizado o teste através de 400 microssatélites sendo amplificados por reação de cadeia de polimerase. Após a amplificação, estes foram sequenciados no DNA mega bac1000 e analisados com o software genetic profeler (SOUZA, 2008).

O sequenciamento permite ver a deleção homozigota de 216pb localizada na região de KLC2. Um estudo realizado com fibroblastos dos pacientes com SPOAN mostrou uma super expressão de KLC2. Essa síndrome é uma variação de Paraplegias Espásticas Hereditárias (HSPs), que se caracterizam pela fraqueza nos membros inferiores causadas por uma neurodegeneração. Todos os pacientes acabam necessitando na cadeira de rodas ainda na segunda década de vida (MELO, SANTOS, KOK, 2015).

Os principais sintomas do SPOAN são paraplegia espástica progressiva com início na infância, atrofia ótica congênita, e não progressiva neuropatia axonal que se apresentam após os 11 anos e que progressivamente perde a função dos membros superiores causa também disartria e deformidades na coluna vertebral, como citam Graciani e Kok (2010).

Em um estudo realizado com 27 pacientes com fenótipos de SPOAN, o resultado foi 100% de deformidades nos pés e os pacientes não apresentaram reflexos nos tornozelos ou potencial mediano de ação nervosa sensorial, relatado por Amorim *et al.* (2014). O sistema mais prejudicado na criança afetada pela endogamia é o sistema nervoso central, em seguida há os sistemas urinário, musculoesquelético e gastrointestinal, de acordo com Hamida *et al.* (2015). A fala dos pacientes é comprometida, e normalmente, abandonam os estudos devido à baixa capacidade visual (FARIAS *et al.*, 2018).

Deve-se considerar a formação de profissionais que trabalham e cuidam de pacientes com doenças genéticas, seja na vida escolar ou no cuidado à saúde, e o investimento para o estudo daqueles que trabalham em busca de diagnóstico. É sugerido aos prestadores de cuidados à saúde que conheçam casais consanguíneos e que orientem sobre os riscos que seus descendentes correm em relação a doenças genéticas (SOARES, WELLER, 2011; SANTOS, 2010).

### 3.4. A biomedicina no descobrimento de síndromes genéticas

Com o avanço da biomedicina, tanto incluindo crescimento tecnológico e científico, como na área da genética simples sendo substituída por biologia molecular, percebemos o quanto um

acompanhamento genético se torna importante, por meio do aconselhamento e epidemiologia. O primeiro por meio da genealogia familiar, onde o profissional solicita exames para descobrir os riscos genéticos, e o segundo, utilizando-se dos fatores ambientais e genéticos por meio de ferramentas, como o avanço da biologia molecular. (OSADA, 2012.)

A biomedicalização acaba sendo definida por Osada (2012) como:

(...) a natureza da medicalização começa a mudar quando inovações tecnocientíficas associada a novas formas sociais começam a transformar a biomedicina de dentro da prática médica para o mundo exterior. Conceitualmente, a biomedicalização é prenunciada pelo que percebemos como grandes mudanças em progresso, dos problemas da modernidade para os problemas da modernidade tardia ou pós-modernidade. Dentro do conceito analítico da revolução industrial, nos acostumamos com os termos “big science” ou “big technology” - projetos como “Autoridade do Vale do Tenesse”, a bomba atômica, as grandes redes de energia e de transporte. Na atual revolução tecnocientífica, “big science” e “big technology” podem manter-se sobre a sua mesa, encontram-se, agora, numa caixa de remédio ou dentro do seu corpo. Ou seja, a mudança para a biomedicalização é uma mudança que parte do controle da natureza externa (i.e., o mundo ao nosso redor) para o aproveitamento e transformação da natureza interna (i.e., processos biológicos humanos ou formas de vida não-humanas)(...) (OSADA, 2012, pág. 35).

## Conclusão

Casamentos consanguíneos acabam sendo grandes responsáveis pelo aumento do nascimento com síndromes genéticas, a síndrome SPOAN é uma delas visto que sua prevalência é em crianças cujos pais têm relação consanguínea.

Os portadores da síndrome SPOAN acabam precisando de atendimento especial devido aos sintomas causados pela Paraplegia Espástica Hereditária. O profissional da área de saúde, incluindo especialmente o biomédico, apresenta-se de forma atuante desde o aconselhamento genético para orientar os pais dos riscos de um casamento consanguíneo, após o nascimento do bebê o profissional acaba atuando no diagnóstico da doença e no descobrimento de novas técnicas para tal.

Sugere-se um estudo aprofundado na atuação do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro no aconselhamento genético para casais com riscos de terem descendentes com doenças genéticas.

## Referências

AMORIM, S. C.; HEISE, C. O.; SANTOS, S.; SOUZA, L. I. M.; ZATZ, M.; KOK, F. Nerve conduction studies in spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy (SPOAN) syndrome. *Muscle Nerve*. Epub 129 páginas. Oct 25 2013.

BHOPAL, R. S; PETHERICK, E. S.; PEQUENO, J. W. Potential social, economic and general health benefits of consanguineous marriage: results from the Born in Bradford cohort study. *European Journal of Public Health*, Volume 24, Issue 5, Pages 862–869. 2013.

CAVAÇANA, N. Estudo genético-molecular de pacientes discordantes de paraplegia espástica hereditária do tipo 4. 126 páginas. Tese de Doutorado. Unidade da USP. Instituto de Biociências. 2014.

FARIAS, A. A.; NUNES, K.; LEMES, R. B.; MOURA, R.; FERNANDES, G. R.; MELO, U. S.; ZATZ, M.; KOK, F.; SANTOS, S. Origin and age of the causative mutations in KLC2, IMPA1, Origin and age of the causative mutations in KLC2, IMPA1, MED25 and WNT7A unravelled through Brazilian admixed populations. Scientific Reports volume 8, 2018.

GRACIANI, Z.; KOK, F. Motor and functional evaluation of patients with spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy (spoon). Arquivos de Neuro-psiquiatria. 2010.

HAMIDA, A.A.A.; ISMAIB, G. M.; ESWIC, A. S.; GAFFARD, H. M. Publicado: 2015. Fetal Congenital Anomalies among Consanguineous and non Consanguineous Marriage Pregnant mothers Attending Cairo University Hospitals. Disponível em: <http://erepository.cu.edu.eg/index.php/EJN/article/view/4289>. Acesso em: 08 jul. 2019.

HAMAMY, H. Consanguineous marriages Preconception consultation in primary health care settings. JCommunity Genet. Pages 185–192, 2011.

MELO, U. S.; SANTOS, S.; KOK, F. Overexpression of KLC2 due to a homozygous deletion in the non-coding region causes SPOAN syndrome. Human Molecular Genetics. Epub. 91 páginas. 2015.

OLIVEIRA, L. C.; VASCONCELOS, R. B.; FIXINA, E. B. Spoon syndrome: a matter of consanguinity and of conquest of rights. Journal of Nursing UFPE on line Vol 7, No 3. 2013.

OSADA, N. M.; COSTA, M. C. Publicado: 2016. Doenças Genéticas Raras no Sertão: da contaminação ao risco genético. Disponível em: <https://docplayer.com.br/23218330-Doencas-geneticas-raras-no-sertao-da-contaminacao-ao-risco-genetico.html> Acesso em: 06 jun. 2019.

OSADA, N. M.; COSTA, M. C. Publicado: 2005. A construção de uma doença genética através da biologia Molecular: atores, gênero e biomedicalização. Disponível em: <http://www.esocite.org.br/eventos/tecsoc2011/cd-anais/arquivos/pdfs/artigos/gt021-aconstrucao.pdf> Acesso em: 08 jun. 2019.

OSADA, N. M. Publicado: 2012. O processo de biomedicalização no Brasil: estudo da prática científica em pesquisas sobre doenças genéticas. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/286997> Acesso em: 24 jun. 2019.

SANTOS, S.; PEQUENO, A. A. S.; GALVÃO, C. R. C.; PESSOA, A. L. S.; ALMEIDA, E. S.; PEREIRA, J. C.; MEDEIROS, J. L. A.; KOK, F. As causas da deficiência física em municípios do nordeste brasileiro e estimativa de custos de serviços especializados. Ciência & Saúde Coletiva, vol. 19. Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, Brasil. 2014.

SANTOS, S.C.; MELO, U.S.; LOPES, S.S.S.; WELLER, M.; KOK, F. A. A endogamia explicaria a elevada prevalência de deficiências em populações do Nordeste brasileiro?. Ciênc. saúde coletiva [online]. vol.18, 2013.

SANTOS, S.; KOK, F.; WELLER, M.; PAIVA, F. R. L.; OTTO, P. A. Inbreeding levels in Northeast Brazil: strategies for the prospecting of new genetic disorders. Genet. Mol. Biol. vol.33 no.2 São Paulo. 2010.

SERVELHERE, K. R.; FABER, I.; COAN, A.C.; FRANÇA JUNIOR, M. Translation and validation into Brazilian Portuguese of the Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS). Arq. Neuro-Psiquiatr. São Paulo, v. 74, 2016.

SOARES, M. T.; WELLER, M. Estimativa da consangüinidade e ocorrência de deficiências causadas por doenças genéticas em municípios da Paraíba. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande. 2011.

SOUZA, L. I. M. Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy is linked to chromosome 11q13. Annals of Neurology. 2005.