Hereditární spastické paraparézy: klinické a genetické aspekty

RNDr. Anna Uhrová Mészárossová¹, MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.², prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.^{1,3}

¹DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Centrum lékařské genetiky a fetální medicíny GENNET, Praha

Hereditární spastické paraparézy (HSP) jsou heterogenní skupinou onemocnění centrálního motoneuronu charakterizované bilaterální progredující spasticitou a slabostí dolních končetin. Klinické příznaky nemoci jsou způsobeny postupnou degenerací axonů kortikospinální dráhy a zadních provazců míšních. HSP se manifestuje poruchou chůze, kterou zaznamená buď sám pacient nebo si zhoršené chůze povšimne jeho okolí. Subjektivně může pacient pociťovat ztuhlost dolních končetin nebo také udává křeče svalů. Nástup onemocnění bývá pozvolný a nenápadný, symptomy se mohou začít projevovat v kterémkoli věku od předškolního dětství až do pozdních dekád života. Příčinou onemocnění je vrozená genová porucha/mutace některého z více než 50 genů popsanych u HSP. U největšího procenta pacientů jsou příčinou mutace genu *SPAST* (SPG4). V současnosti dostupná léčba je pouze symptomatická. Onemocnění je uváděno též pod názvem spastická paraplegie nebo onemocnění Strümpell-Lorrain.

Klíčová slova: hereditární spastická paraplegie, spastická paraparéza, hyperreflexie, spasticita, *SPAST* (SPG4), *ATL1* (SPG3).

Hereditary spastic paraplegias: clinical and genetic aspects

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of central motor neuron disorders characterized by bilateral progressive spasticity and weakness of the lower limbs. The clinical features are caused by progressive axonal degeneration of the corticospinal tract and dorsal columns. Typical clinical symptoms are progressive gait impairment and spasticity of the lower limbs. Clinical symptoms can manifest at any age (from preschool to the elderly), symptoms onset can be very slow. HSP is caused by a pathogenic genetic variant/mutation in one of more than 50 genes described with HSP. For the majority of patients, the causal mutation is localised in the *SPAST* gene (SPG4). The available treatment is only symptomatological. The disease is also known as Strümpell-Lorrain disease.

Key words: hereditary spastic paraplegia, spastic paraparesis, hyperreflexia, spasticity, *SPAST* (SPG4), *ATL1* (SPG3A),

Klinická klasifikace a epidemiologie nemoci

Podle práce Hardingové z roku 1983 (Harding, 1983) se spastické paraparézy dělí na skupinu nekomplikovaných (též čistých) a skupinu komplikovaných spastických paraparéz. U nekomplikované formy odpovídají typické fenotypové projevy pouze spinálnímu postižení. Projevy nemoci jsou vždy omezeny pouze na dolní končetiny, horní končetiny zůstávají nepostiženy, pokud jsou postiženy, pak velice mírně. Stejně tak zůstává až na výjimky

beze změn řeč a polykání i kognitivní funkce. K výše popsaným příznakům se často přidávají poruchy mikce (hypertonický neurogenní močový měchýř). Ve skupině komplikovaných forem je progredující spastická paraparéza asociována s dalšími neurologickými obtížemi, např. ataxií, závažnými svalovými atrofiemi, atrofií optiku, retinitis pigmentosa, mentální retardací nebo deteriorací, extrapyramidovými příznaky, demencí, hluchotou, ichtyózou, periferní neuropatií nebo epilepsií (Fink, 2003; Harding, 1983).

Prevalence nemoci se udává podle různých zdrojů 3–10/100 000, přičemž výrazně častější (cca 90% pacientů) je nekomplikovaná forma. U této formy HSP je předpokládána délka života nezměněná ve srovnání se zdravou populací. Nekomplikovaná forma HSP se může projevit kdykoliv během života od dětství do 8. dekády, nejčastěji však ve druhé až čtvrté dekádě. Obecně platí, že při nástupu v dětství je pozdější progresse onemocnění velice pozvolná, oproti tomu pozdější nástup onemocnění (cca po 30. roce věku) vede k daleko rychlejší progresi onemocnění, vedoucí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

RNDr. Anna Uhrová Mészárossová, anna.meszarosova@lfmotol.cuni.cz

DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 373–376

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2016

Tab. 1. Diferenciální diagnostika u hereditární spastické paraparézy

Vývojové malformace
Extra a intradurální nádory v páteřním kanálu
Metabolické poruchy (hypovitaminóza B ₁₂ a E, morbus Krabbe)
Neuroinfekce (myelitis, syfilis)
Dopa-responzivní dystonie
Amyotrofická laterální skleróza (ALS)
Ataxie spinocerebrální (SCA), Fridreichova (FRDA)
Sclerosis multiplex
Neuropatie

Tab. 2. Geny popsané u nekomplikované formy HSP

Typ HSP	Název genu	Popsaný způsob dědičnosti	Počet mutací spojovaných s HSP*
SPG3A	ATL1	AD	60
SPG4	SPAST	AD	514
SPG5	CYP7B1	AR	32
SPG6	NIPA1	AD	4
SPG7	SPG7	AR	81
SPG8	KIAA0196	AD	10
SPG10	KIF5A	AD	28
SPG11	KIAA0184	AR	146
SPG12	RTN2	AD	4
SPG13	HSPD1	AD	3
SPG17	BSCL2	AD	1
SPG28	DDHD1	AR	6
SPG30	KIF1A	AR	2
SPG31	REEP1	AD	44
SPG33	ZFYVE27	AD	1
SPG35	FA2H	AR	13
SPG42	SLC33A1	AD	1
SPG48	KIAA0415	AR	3
SPG59	USP8	AR	1
SPG62	ERLIN1	AR	3
SPG65	NT5C2	AR	4
SPG71	ZFR	AR	2
SPG72	REEP2	AD/AR	3
nepopsáno	BICD2	AR	2
nepopsáno	PMCA4	AD	1
nepopsáno	CPT1C	AD	1

AD – autosomálně dominantní; AR – autosomálně recesivní; * – podle HGMD Professional 2015.3

většinou k výrazným poruchám až ztrátě samostatné chůze a upoutání na invalidní vozík v pozdějších dekádách života (Fink, 2003). Prognóza a závažnost postižení však bývají různé dokonce i v rámci jedné rodiny. U komplikované formy HSP se nelze z hlediska doby přežití sumárně vyjádřit vzhledem k rozmanitosti individuálních symptomů. Komplikované formy HSP jsou poměrně vzácné a některé byly popsány pouze u jediné rodiny.

Základní diagnostický algoritmus nekomplikované formy

V diferenciální diagnostice je potřeba vždy nejprve vyloučit jinou příčinu obtíží jako vývojo-

vou malformaci, extra i intradurální nádory v páteřním kanálu, strukturální postižení míchy např. při cervikální myelopatii, neuroinfekce (myelitis, syfilis). Příznaky podobné HSP však mohou být i v důsledku metabolické poruchy (hypovitaminóza B₁₂ a E, morbus Krabbe), amyotrofické laterální sklerózy (ALS), spinocerebrální ataxie (SCA), sclerosis multiplex a další (Salinas et al., 2008) (tabulka 1).

Pro nekomplikovanou formu HSP je charakteristická **spasticita dolních končetin** vedoucí k typické, postupně progredující **spasticko-paraparetické chůzi** s omezením až nemožností běhu. Při onemocnění nedochází k výraznější hypotrofii lýtkových svalů, jako tomu bývá např. u dědičné neuropatie, může však být přítomen pes cavus. Svalová síla zůstává relativně zachována, mozečkové příznaky nebývají přítomny. Typické pro spastickou paraparézu je tzv. pyramidová slabost a **pozitivní pyramidové jevy** (Babinski, Chaddock, Oppenheim, Rossolimo). Na **dolních končetinách** je výrazná **hyperreflexie s rozšířenou reflexní zónou**, mírná hyperreflexie může být pozorována i na horních končetinách (Fink, 2003). Přítomen bývá klonus nohy nebo pseudoklonus. Mohou být přítomny poruchy vibračního citu. Zpochybňujícími příznaky pro klinickou diagnózu jsou asymetrie, převažující ataxie nebo amyotrofie, extrapyramidové příznaky a dominující postižení na horních končetinách.

U nekomplikované formy HSP bývá **normální MRI nález míchy i mozku**, nekonstantně může být přítomna atrofie krční a hrudní míchy (Hedera et al., 2005), atrofie corpus callosum může být pozorována u komplikovaných forem. **Motorické evokované potenciály** (MEP) jsou důležitým vodítkem k diagnóze nekomplikované HSP. **Centrální kondukční časy** jsou **prodloužené až nevýbavné** při kortikální stimulaci k dolním končetinám, ukazují na postižení centrálních motorických drah, z horních končetin jsou normální. Somatosenzorické evokované potenciály (SEP) z dolních končetin mohou mít snížené amplitudy (Sartucci et al., 2007). EMG a kondukční studie bývají u nekomplikované HSP s normálním nálezem. Vzácně a většinou v pokročilých stadiích nemoci může být přítomna neuropatie axonálního typu, ale spíše u komplikovaných typů HSP. H-reflex má vysokou amplitudu, potvrzující hyperreflexii. Vyšetření likvoru není pro určení HSP ani upřesnění typu nutné ani přínosné, pokud bylo provedeno, pak je u HSP nález normální, bez známek zánětu.

Zcela zásadní je **podrobná rodinná anamnéza** s vyšetřením přímých příbuzných a nakreslení rodokmenu, kdy výskyt podobných příznaků u příbuzných svědčí pro hereditární příčinu a může ukázat i typ dědičnosti. U de novo autosomálně dominantních mutací a autosomálně recesivní dědičnosti nemusí být rodinná anamnéza pozitivní, přesto je třeba zdůraznit, že podrobná rodinná anamnéza může být výrazně nápomocna dalším genetickým vyšetřením a zejména pak interpretaci nálezů DNA vyšetření.

Genetika

Skupina hereditárních spastických paraparéz je geneticky vysoce heterogenní. Dosud bylo popsáno více než 70 typů nemoci (lokusů) a více než 50 genů, jejichž mutace jsou příčinou HSP. U HSP existují všechny typy dědičnosti, autosomálně dominantní i recesivní, X-vázaná, byla popsána vzácně i mitochondriální dědičnost (Lo Giudice et al., 2014). S nekomplikovanou formou nemoci je spojováno zhruba polovina těchto genů (tabulka 2), zbytek genů byl popsán v souvislosti s komplikovanou formou HSP, často pouze v jedné rodině na světě (Fink, 2013; Lo Giudice et al., 2014). U komplikovaných forem obecně se více objevuje recesivní způsob dědičnosti a výskyt komplikovaných forem je proto daleko častější v populacích s vyšším procentem konsanguinních sňatků.

Nejčastější typy HSP s autosomálně dominantním typem dědičnosti

SPG4

Zdaleka nejčastější typ HSP, uvádí se u 40 % rodin s dominantním výskytem v rodině s nekomplikovanou formou, nicméně novější studie ukazují, že u pacientů s familiárním výskytem nemoci (tzn. ve více generacích) je toto procento daleko vyšší, až 65 % (de Bot et al., 2010), stejný výskyt jsme zjistili i u českých pacientů (Meszarosova et al., 2016). Naproti tomu u sporadických pacientů v rodině je výskyt SPG4 jen kolem 10 %. Příčinou SPG4 jsou mutace genu *SPAST*, popsáno bylo přes 500 mutací všech typů (missense, nonsense, splice site, frameshift, velké delece). Protein spastin, produkt genu *SPAST*, hraje roli v mikrotubulární organizaci, membránovém transportu a formování endoplazmatického retikula (ER) v axonech (Hazan et al., 1999).

Pro tento typ HSP je typický pozdější nástup (2. až 5. dekáda) a progresivnější postup klinických projevů a velká variabilita závažnosti postižení v rámci jedné rodiny. U zhruba třetiny pacientů s SPG4 se objevují problémy s imperativní mikcí (McDermott et al., 2006), tento typ HSP je popisován i s mírnými poruchami citlivosti. Dochází k postupnému a konstantnímu zhoršování chůze vedoucí většinou až k upoutání na vozík. Fenotyp může být variabilní mezi rodinami a dokonce i intrafamiliárně, i když je příčinou nemoci stejná mutace stejného genu.

SPG3 (SPG3A)

U dalších asi 10 % pacientů s nekomplikovanou HSP jsou příčinou nemoci mutace v genu *ATL1*. V genu bylo dosud popsáno 60 mutací všech typů. Protein atlastin, produkt genu *ATL1*, hraje biologickou úlohu při růstu axonů, membránovém transportu a v morfogenezi ER a Golgiho aparátu v axonech (Zhao et al., 2001).

Pro tento typ HSP je typický a častý nástup již v dětství do desátého roku života, nejčastěji kolem 4. roku života. Progrese nemoci ovšem není tak rychlá jako u typu SPG4, mnohdy nedochází i v průběhu několika let ke zhoršení obtíží, nicméně poruchy chůze mohou být přesto velice závažné. Rovněž se u určitého procenta pacientů objevují poruchy sfinkterů, popisovány jsou též poruchy vibračního citu. Vzhledem k dlouhému průběhu nemoci mohou být přítomny svalové atrofie. Nicméně fenotypové spektrum u SPG3A může být poměrně široké, u pacientů s mutacemi v *ATL1* jsou popisovány i neuropatie axonálního typu i poměrně závažné svalové atrofie a motorické postižení (Haberlova et al., 2008; Ivanova et al., 2007).

SPG31

U přibližně 6,5 % pacientů s familiárním výskytem a autosomálně dominantním typem dědičnosti jsou příčinou mutace v genu *REEP1* (Zuchner et al., 2006). V genu bylo popsáno přes 40 mutací všech typů včetně velkých delecí. Protože je *REEP1* hojně exprimován na mitochondriích, předpokládá se vliv na funkci mitochondrií, vložení patogenního *REEP1* genu vedla u myši k degeneraci a defektnímu růstu axonů (Lim et al., 2015).

Fenotyp u SPG31 není jednoznačně charakterizovaný, je však v zásadě stejný jako u SPG3A a SPG4, nástup nemoci je popisován nejčastěji ve druhé dekádě, popisována je opět imperativní mikce, poruchy vibračního citu (Beetz et al., 2008).

Nejčastější typy HSP s autosomálně recesivním typem dědičnosti

SPG11

Mutace *SPG11* genu byly popsány zejména u autosomálně recesivně dědičné, komplikované hereditární spastické paraparézy s tenkým corpus callosum a mentální deteriorací (Martinez Murillo et al., 1999; Stevanin et al., 2007). *SPG11* je považována za nejčastější autosomálně recesivní typ HSP. Protein spatacsin, kódovaný genem *SPG11*, hraje roli v růstu a rozvoji axonů a v intracelulárním transportu (Perez-Branguli et al., 2014). V genu *SPG11* bylo popsáno až 150 mutací včetně velkých delecí. Molekulárně genetická diagnostika byla donedávna komplikovaná kvůli velikosti genu, gen obsahuje 40 kódujících exonů s více než 7 000 kódujícími nukleotidy.

Fenotyp mutací *SPG11* genu může být velmi variabilní, nověji byl rozšířen i o nekomplikovanou formu HSP, dokonce i o juvenilní ALS a axonální CMT neuropatii (Montecchiani et al., 2016; Orlacchio et al., 2010). Nástup onemocnění bývá popisován spíše časnější koncem první dekády, přibližně do začátku druhé dekády. Zhruba čtvrtina z nalezených mutací je popisována u fenotypu HSP s tenkým corpus callosum, na MRI jsou často popisovány též změny bílé hmoty i atrofie kůry mozkové. EMG a kondukční studie často vykazují známky axonální neuropatie. U pacientů byly popsány poruchy chování, neuropatie, nystagmus, dysartie, dysfagie.

SPG7

SPG7 je druhý nejčastější autosomálně recesivní typ HSP. Protein paraplegin, kódovaný genem *SPG7*, je lokalizován na vnitřní straně mitochondrií a hraje úlohu v jejich fungování (Koppen et al., 2007). V genu bylo popsáno přes 80 mutací.

Klinický obraz *SPG7* může ukazovat vedle typické spasticity a paraparézy i možné narušení mozečkových funkcí ve smyslu spastické ataxie, rovněž na MRI mozků může být patrná atrofie mozečku. Pacienti si mohou stěžovat na zhoršení zraku způsobené postupnou atrofií optiku.

Možnosti genetického vyšetření

U familiárních případů s pozitivní rodinnou anamnézou a dominantním typem dědičnosti je až 65% pravděpodobnost, že bude kauzální muta-

ce nalezena v genu *SPAST* (*SPG4*), viz výše. U pacientů s časným nástupem onemocnění (v dětském věku) přichází v úvahu též vyšetření genu *ATL1* (*SPG3*) nebo *REEP1* (*SPG31*). V uvedených genech byly popsány jak bodové mutace detekovatelné Sangerovým sekvenováním, tak i velké delecce (zejména ve *SPAST*) detekovatelné pomocí metody MLPA. Diagnostická vyšetření těchto genů popsanými metodami jsou v ČR v současnosti dostupná v Centru lékařské genetiky GENNET, Praha (www.gennet.cz). U sporadických a klinicky nejednoznačných forem nekomplikované i komplikované HSP je obecně šance na objasnění – nalezení kauzální mutace velmi nízká. I v genu *SPAST* jsou u sporadických případů pod 10%.

U pacientů, u kterých nebyla klasickým sekvenováním nalezena mutace v genu *SPAST*, je ve vybraných případech vhodné doplnit vyšetření na větší delecce genu pomocí metody MLPA. Pokud se neprokáže ani větší delecce v genu, pak je obvykle šance na objasnění příčiny nemoci vyšetřením dalších jednotlivých genů jen velmi malá. Navíc klasickými metodami, jako je Sangerovo sekvenování a také vzhledem k vysokému počtu popsaných genů a jejich velikosti, by bylo takové vyšetření finančně neúměrně náročné. U velmi suspektních případů s pozitivní rodinnou anamnézou je možné využít nových možností molekulárně genetických vyšetření a využít cílené tzv. masivně paralelní sekvenování (MPS) panelu všech genů, dosud popsaných s nekomplikovanou HSP. Toto vyšetření lze domluvit v současné době v DNA laboratoři Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol (www.dnalab.cz) v rámci výzkumného projektu.

Genetické poradenství a prevence

Pro genetické poradenství je zásadní informace, že spastická paraparéza je geneticky podmíněná a tedy dědičná. Nález kauzální mutace u pacienta pomůže upřesnit genetickou prognózu a upřesnit rizika opakování u příbuzných. Je rozhodující, zda má kauzální mutace efekt autosomálně dominantní či recesivní nebo je X-vázaná. Bez této informace je těžké stanovit riziko přenosu nemoci na potomky i míru rizika rozvoje nemoci u dalších členů rodiny. V rámci prevence lze v současnosti rodinám pacientů, kde byla prokázána kauzální mutace, nabídnout možnosti cílené genetické prevence ve formě prenatální diagnostiky, případně preimplantační diagnostiky.

Možnosti léčby

Kauzální terapie není doposud možná vzhledem k dědičné příčině onemocnění, a proto léčbu v současnosti nalezení kauzální mutace neovlivní, možnosti léčby jsou v zásadě totožné pro pacienty s různými typy mutací. Prozatím neexistují ani možnosti zastavení nebo dokonce léčby postupné degenerace axonů pyramidové dráhy, navíc u různých typů HSP jde na buněčné úrovni o různou etiologii této axonální degenerace a dysfunkce. Cílená léčba na konkrétní buněčnou poruchu u některých typů HSP zůstává nadějí do budoucna (Fan et al., 2014; Mignarri et al., 2014; Zhu et al., 2014). V současnosti dostupná léčba je pouze symptomatická, cílená na zmírnění příznaků spasticity, bolesti nebo poruch mikce. Pacientům můžeme nabídnout tři přístupy léčby spasticity: rehabilitační (vč. protetiky), farmakologický, v krajním případě chirurgický. Pravidelná rehabilitace za použití rozmanitých fyzioterapeutických postupů optimálně v kombinaci s lázeňskou

léčbou je nezbytná a zůstává hlavním pilířem léčby. K dosažení nejlepších léčebných výsledků je však dobré ji kombinovat s podpůrnou farmakologickou léčbou myorelaxancií. Na zmírnění svalové spasticity se nejčastěji používá **baklofen**. Při perorálním použití je však nutná vysoká dávka k překonání hematoencefalické bariéry, což může vyvolat vedlejší nežádoucí sedativní účinek. Pro těžké formy spastické paraparézy lze jako alternativu použít intratékálně zavedenou tzv. baklofenovou pumpu. Ke zmírnění svalových spasmů lze též volit **tizanidine**, což je lék s rychlým účinkem, vhodný např. k tlumení nočních spasmů. V nedávné době byla publikována experimentální studie, kde byl malé skupině pacientů s HPS se signifikantním účinkem podáván dalfampridin, používaný při léčbě sklerosis multiplex a po poranění míchy ke zlepšení motorických funkcí a zmírnění spasticity (Bereau et al., 2015).

Pro zlepšení stability a chůze je vhodné lokálně aplikovat intramuskulární injekci **botulotoxinu A**

do lýtkových svalů. Efekt léčby trvá několik měsíců. Při farmakologické léčbě obecně je potřeba brát v úvahu, že výrazná redukce spasticity může vést naopak k funkčnímu zhoršení chůze. V krajních případech lze při závažných poruchách hybnosti a poruchách hybnosti spojených s bolestí volit po konzultaci s ortopedem chirurgickou korekci spasticity. U konkrétních vad je možné využívat i různé ortopedické resp. protetické pomůcky, zejména ortézy na hlezna, s postupem nemoci potřebuje většina pacientů různé zdravotní pomůcky k podpoře chůze včetně vozíku.

V současné době u nás neexistuje centrum, které by bylo specializováno pouze na léčbu a diagnostiku hereditárních spastických paraparéz. Ve většině fakultních nemocnic i v některých krajských nemocnicích však fungují komplexní i regionální centra pro léčbu spasticity, kam by měli být pacienti směřováni k podrobnějšímu vyšetření a specializované péči (<http://www.expy.cz/centra-spasticity/>).

LITERATURA

1. Beetz C, Schule R, Deconinck T, Tran-Viet KN, Zhu H, Kremer BP, Frints SG, van Zelt-Stams WA, Byrne P, Otto S, Nygren AO, Baets J, Smets K, Ceulemans B, Dan B, Nagan N, Kassubek J, Klümpe S, Klopstock T, Stolze H, Smeets HJ, Schrandt-Stumpel CT, Hutchinson M, van de Warrenburg BP, Braastad C, Deufel T, Pericak-Vance M, Schols L, de Jonghe P, Zuchner S. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain*, 2008; 131(Pt 4): 1078–1086.
2. Bereau M, Anheim M, Chanson JB, Tio G, Echaniz-Laguna A, Depienne C, Collongues N, de Seze J. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study. *J Neurol*, 2015; 262(5): 1285–1288.
3. de Bot ST, van den Elzen RT, Mensenkamp AR, Schelhaas HJ, Willemsen MA, Knoers NV, Kremer HP, van de Warrenburg BP, Scheffer H. Hereditary spastic paraplegia due to SPAST mutations in 151 Dutch patients: new clinical aspects and 27 novel mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010; 81(10): 1073–1078.
4. Fan Y, Wali G, Sutharsan R, Bellette B, Crane DI, Sue CM, Mackay-Sim A. Low dose tubulin-binding drugs rescue peroxisome trafficking deficit in patient-derived stem cells in Hereditary Spastic Paraplegia. *Biol Open*, 2014; 3(6): 494–502.
5. Fink JK. 'Advances in the hereditary spastic paraplegias'. *Exp Neurol*, 2003; 184(Suppl. 1): S106–110.
6. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*, 2013; 126(3): 307–328.
7. Haberlova J, Claeys KG, Zamecnik J, De Jonghe P, Seeman P. Extending the clinical spectrum of SPG3A mutations to a very severe and very early complicated phenotype. *J Neurol*, 2008; 255(6): 927–978.
8. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, 1983; 1(8334): 1151–1155.
9. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, Paternotte C, Samson D, Artiguenave F, Davoine CS, Cruaud C, Durr A, Wincker P, Brotti P, Cattolico L, Barbe V, Burgunder JM, Prud'homme JF, Brice A, Fontaine B, Heilig B, Weissenbach J. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet*, 1999; 23(3): 296–303.
10. Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant heredi-

- tary spastic paraplegia. *Neuroradiology*, 2005; 47(10): 730–734.
11. Ivanova N, Claeys KG, Deconinck T, Litvinenko I, Jordanovalva A, Auer-Grumbach M, Haberlova J, Lofgren A, Smeysers G, Nelis E, Mercelis R, Plecko B, Priller J, Zamecnik J, Ceulemans B, Erichsen AK, Björck E, Nicholson G, Sereda MW, Seeman P, Kremensky I, Mitev V, De Jonghe P. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol*, 2007; 64(5): 706–713.
12. Koppen M, Metodiev MD, Casari G, Rugaril El, Langer T. Variable and tissue-specific subunit composition of mitochondrial m-AAA protease complexes linked to hereditary spastic paraplegia. *Mol Cell Biol*, 2007; 27(2): 758–767.
13. Lim Y, Cho IT, Schoel LJ, Cho G, Golden JA. Hereditary spastic paraplegia-linked REEP1 modulates endoplasmic reticulum/mitochondria contacts. *Ann Neurol*, 2015; 78(5): 679–696.
14. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kawai T, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*, 2014; 261: 518–539.
15. Martinez Murillo F, Kobayashi H, Pegoraro E, Galluzzi G, Creel G, Mariani C, Farina E, Ricci E, Alfonso G, Pauli RM, Hoffman EP. Genetic localization of a new locus for recessive familial spastic paraparesis to 15q13–15. *Neurology*, 1999; 53(1): 50–56.
16. McDermott CJ, Burness CE, Kirby J, Cox LE, Rao DG, Hewamadduma C, Sharrack B, Hadjivassiliou M, Chinnery PF, Dalton A, Shaw PJ, UK Irish HSPC. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology*, 2006; 67(1): 45–51.
17. Meszarosova AU, Putzova M, Cermakova M, Vavrova D, Dolezalova K, Smetanova I, Stejskal D, Beetz C, Seeman P. SPAST mutation spectrum and familial occurrence among Czech patients with pure hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet*. 2016.
18. Mignarri A, Malandrini A, Del Puppo M, Magni A, Monti L, Ginanneschi F, Tessa A, Santorelli FM, Federico A, Dotti MT. Hereditary spastic paraplegia type 5: a potentially treatable disorder of cholesterol metabolism. *J Neurol*, 2014; 261(3): 617–619.
19. Montecchiani C, Pedace L, Lo Giudice T, Casella A, Merarini M, Gaudiello F, Pedroso JL, Terracciano C, Caltagirone C, Massa R, St George-Hyslop PH, Barsottini OG, Kawai T, Orlacchio A. AL55/SPG11/KIAA1840 mutations cause auto-

- somal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*, 2016; 139(Pt 1): 73–85.
20. Orlacchio A, Babalini C, Borreca A, Patrono C, Massa R, Basaran S, Munhoz RP, Rogaeva EA, St George-Hyslop PH, Bernardi G, Kawai T. SPATACIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2010; 133(Pt 2): 591–598.
21. Perez-Branguli F, Mishra HK, Prots I, Havlicek S, Kohl Z, Saul D, Rummel C, Dorca-Arevalo J, Regensburger M, Graef D, Sock E, Blasi J, Groemer TW, Schlotzer-Schrehardt U, Winkler J, Wimmer B. Dysfunction of spatacin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet*, 2014; 23(18): 4859–4874.
22. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol*, 2008; 7(12): 1127–1138.
23. Sartucci F, Tovani S, Murri L, Saggiocco L. Motor and somatosensory evoked potentials in Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraparesis (ADHSP) linked to chromosome 2p, SPG4. *Brain Res Bull*, 2007; 74(4): 243–249.
24. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, Martin E, Ouvrard-Hernandez AM, Tessa A, Bouslam N, Lossos A, Charles P, Loureiro JL, Elleuch N, Confavreux C, Cruz VT, Ruberg M, Leguern E, Grid D, Tazir M, Fontaine B, Filla A, Bertini E, Durr A, Brice A. Mutations in SPG11, encoding spatacin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet*, 2007; 39(3): 366–372.
25. Zhao X, Alvarado D, Rainier S, Lemons R, Hedera P, Weber CH, Tükel T, Apak M, Heiman-Patterson T, Ming L, Bui M, Fink JK. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet*, 2001; 29(3): 326–331.
26. Zhu PP, Denton KR, Pierson TM, Li XJ, Blackstone C. Pharmacologic rescue of axon growth defects in a human iPSC model of hereditary spastic paraplegia SPG3A. *Hum Mol Genet*, 2014; 23(21): 5638–5648.
27. Zuchner S, Wang G, Tran-Viet KN, Nance MA, Gaskell PC, Vance JM, Ashley-Koch AE, Pericak-Vance MA. Mutations in the novel mitochondrial protein REEP1 cause hereditary spastic paraplegia type 31. *Am J Hum Genet*, 2006; 79(2): 365–369.