

Genetika hereditárních spastických paraplegií

RNDr. Anna Uhrová Mészárossová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.^{1,2}

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

²Centrum lékařské genetiky a fetální medicíny, GENNET, s. r. o., Praha

Hereditární spastická paraparéza (HSP, též SPG) je klinicky i geneticky vysoce heterogenní závažné onemocnění centrálního motoneuronu, charakterizované progredující spasticitou a slabostí dolních končetin a poruchou chůze. Do dnešní doby bylo popsáno přes 90 genů nebo genových lokusů, jejichž mutace jsou zodpovědné za rozvoj HSP. Podrobnější zmapování genetické podstaty nemoci nebylo až donedávna možné, teprve rozvoj nových sekvenačních metod v posledních letech otevírá možnost postupně doplňovat chybějící genetické i klinické poznatky. U českých pacientů s HSP se vyskytuje nejméně 12 genetických typů nemoci, nejčastěji typ SPG4 a dále SPG31 s autosomálně dominantní dědičností a SPG11 a SPG7 s autosomálně recesivní dědičností, podobně jako v jiných evropských zemích. Naopak rozdílně od řady dřívějších publikací z jiných zemí je v České republice nízký výskyt typu SPG3. Procento geneticky diagnostikovaných a DNA vyšetřením objasněných pacientů je pak výrazně vyšší mezi pacienty s familiárním (tzn. vícečetným) výskytem onemocnění v rodině. Tato fakta je dobré zohlednit při indikaci genetických vyšetření u pacientů se suspektní HSP.

Klíčová slova: HSP, SPG4, SPG31, SPG7, SPG11, sporadiční a familiární pacienti.

Genetics of hereditary spastic paraplegias

Hereditary spastic paraplegia (HSP or SPG) is clinically and genetically heterogeneous serious disease of the central motoneuron. It is characterised by progressive spasticity and weakness of lower limbs leading to progressive gait impairment. Pathogenic variants causing HSP in more than 90 genes or gene loci were described to date. Methods of new generation sequencing allow us to map the genetic background of HSP and to bring new knowledge about clinical spectrum of particular types of HSP. There exist at least 12 types of HSP among Czech HSP patients, the most frequent types are SPG4, SPG31 with autosomal dominant and SPG7 and SPG11 with autosomal recessive mode of inheritance, similarly like in other European countries. In spite of previously published data from other populations the occurrence of SPG3 is surprisingly low in the Czech Republic. The percentage of genetically and by DNA testing evaluated patients is much higher among familial patients (more affected persons in the family) compared to the sporadic ones. These facts should be taken into account for genetic testing consideration.

Key words: HSP, SPG4, SPG31, SPG7, SPG11, sporadic and familial patients.

Hereditární spastické paraplegie

Hereditární spastické paraparézy/paraplegie (HSP, též onemocnění Strümpell-Lorrain) jsou heterogenní skupinou onemocnění centrálního motoneuronu klinicky charakterizované bilaterální progredující spasticitou a slabostí dolních končetin. Nemoc se manifestuje progredující poruchou chůze, subjektivně pacienti pociťují

ztuhlost dolních končetin a křeče svalů dolních končetin. Klinické příznaky nemoci jsou typicky způsobeny postupnou degenerací axonů kortikospinální dráhy a to z mnoha různých příčin. Nástup onemocnění bývá pozvolný a nenápadný, symptomy se mohou začít projevovat v kterémkoli věku od předškolního dětství až do pozdních dekád života. Obtíže postupně progredují a mohou vést až k neschopnosti sa-

mostatné chůze a nutnosti používat invalidní vozík. U některých typů nemoci mohou přidružené klinické příznaky vést až k vážné invaliditě pacienta.

Klinická diagnostika hereditární spastické paraparézy může být velice složitá, zejména u izolovaných, sporadických případů v rodině a to vzhledem k tomu, že onemocnění je jak geneticky, tak i fenotypově velice heterogen-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

RNDr. Anna Uhrová Mészárossová, Ph.D., 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 2019; 20(5): 332–336

Článek přijat redakcí: 4. 4. 2019

Článek přijat k publikaci: 18. 6. 2019

Tab. 1. Typy HSP a kauzální geny s popsaným typem dědičnosti, věkem nástupu a formou nemoci

Typ	Gen	Dědičnost	Věk nástupu	Fenotyp
SPG1	L1CAM	X-vázaná	časný	K
SPG2	PLP1	X-vázaná	variabilní	N/K
SPG3	ATL1	AD	časný	N/K
SPG4	SPAST	AD	variabilní	N/K
SPG5	CYP7B1	AR	variabilní	N/K
SPG6	NIPA1	AD	druhá dekáda	N/K
SPG7	PGN/SPG7	AR	variabilní	N/K
SPG8	KIAA0196/WASHC5	AD	dospělost	N
SPG9	ALDH18A1	AD/AR	druhá dekáda	K
SPG10	KIF5A	AD	časný	N/K
SPG11	KIAA1840/SPG11	AR	variabilní	K
SPG12	RTN2	AD	časný	N
SPG13	HSPD1	AD	variabilní	N/K
SPG14	–	AR	dospělost	K
SPG15	ZFYVE26	AR	časný	K
SPG16	–	X-vázaná	časný	N/K
SPG17	BSCL2	AD	druhá dekáda	K
SPG18	ERLIN2	AR	časný	K
SPG19	–	AD	dospělost	N
SPG20	SPG20	AR	časný	K
SPG21	ACP33	AR	časný	K
SPG22	SLC16A2	X-vázaná	časný	K
SPG23	–	AR	časný	K
SPG24	–	AR	časný	K
SPG25	–	AR	dospělost	K
SPG26	B4GALNT1	AR	časný	K
SPG27	–	AR	variabilní	K
SPG28	DDHD1	AR	časný	N/K
SPG29	–	AD	druhá dekáda	K
SPG30	KIF1A	AR	druhá dekáda	N/K
SPG31	REEP1	AD	časný	N/K
SPG32	–	AR	časný	K
SPG33	ZFYVE27	AD	dospělost	K
SPG34	–	X-vázaná	variabilní	N
SPG35	FA2H	AR	časný	N/K
SPG36	–	AD	variabilní	K
SPG37	–	AD	variabilní	N
SPG38	–	AD	variabilní	K
SPG39	PNPLA6	AR	časný	K
SPG40	–	AD	dospělost	N/K
SPG41	–	AD	druhá dekáda	N
SPG42	SLC33A1	AD	variabilní	N
SPG43	C19orf12	AR	variabilní	K
SPG44	GJC2	AR	dospělost	K
SPG45	–	AR	časný	K
SPG46	GBA2	AR	časný	K
SPG47	AP4B1	AR	časný	K
SPG48	KIAA0415	AR	dospělost	N/K
SPG49	TECPR2	AR	časný	K
SPG50	AP4M1	AR	časný	K
SPG51	AP4E1	AR	časný	K
SPG52	AP4S1	AR	časný	K
SPG53	VPS37A	AR	časný	K
SPG54	DDHD2	AR	časný	K
SPG55	C12orf65	AR	časný	K
SPG56	CYP2U1	AR	časný	N/K
SPG57	TFG	AR	časný	K
SPG58	KIF1C	AR	časný	N/K

ní v mnoha aspektech (věk začátku, progresu a různý stupeň postižení, přidružené příznaky atd.). Základní diagnostická kritéria jsou však pro všechny typy HSP společná: zvýšený tonus a spasticita dolních končetin, porucha hybnosti dolních končetin – spastická chůze, zvýšené šlachookosticové reflexy na dolních končetinách s rozšířenou reflexní zónou a pozitivní pyramidové jevy iritační. Další přidružené manifestující klinické příznaky jsou u jednotlivých typů hereditární spastické paraplegie velice heterogenní.

V diferenciální diagnostice je potřeba vyloučit vývojovou malformaci, extra i intradurální nádory v páteřním kanálu, strukturální postižení míchy např. při cervikální myelopatii, neuroinfekce (myelitis, syphilis). 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 aj. U pacientů s časným začátkem obtíží v předškolním věku je zcela zásadně významné odlišit HSP od tzv. dětské mozkové obrny (DMO), resp. pomýšlet u pacientů zejména bez odpovídající perinatální anamnézy či jiného vysvětlení pro DMO na to, že se může jednat o HSP s často vysokým rizikem (až 50 %) rekurence u potomků.

Klinickou klasifikaci, dodnes používanou, navrhla a publikovala již v osmdesátých letech, před dobou možnosti DNA vyšetření, Anita Harding (Harding, 1983). Rozdělila onemocnění HSP na skupinu nekomplikovaných (v angl. dnes často uváděny jako pure) a komplikovaných fenotypů. Popsala též stále platný fakt, že u časného nástupu je progresu obtíží pozvolnější, zatímco u pozdních nástupů je rychlejší. Nekomplikovaná forma nemoci se vyskytuje výrazně častěji (až u cca 90 % pacientů), komplikované formy jsou obecně vzácnější a geneticky více heterogenní. U nekomplikované formy odpovídají typické fenotypové projevy pouze spinálnímu postižení. Ve skupině komplikovaných forem je progredující spastická paraparéza asociována s dalšími neurologickými obtížemi, např. ataxií, svalovými atrofiemi, atrofií optiku, degenerací sítnice, dysartrií, mentální retardací nebo kognitivní deteriorací, extrapyramidovými příznaky, hluchotou, periferní neuropatií nebo epilepsií (Harding, 1983; Fink, 2003; Lo Giudice et al., 2014).

HSP je vzácné onemocnění, chybí prozatím větší klinicko-genetické studie mapující různé

Typ	Gen	Dědičnost	Věk nástupu	Fenotyp
SPG59	USP8	AR	časný	K
SPG60	WDR48	AR	časný	K
SPG61	ARL6IP1	AR	časný	K
SPG62	ERLIN1	AR	časný	N
SPG63	AMPD2	AR	časný	K
SPG64	ENTPD1	AR	časný	K
SPG65	NTSC2	AR	časný	N/K
SPG66	ARSI	AR	časný	K
SPG67	PGAP1	AR	časný	K
SPG68	FLRT1	AR	časný	K
SPG69	RAB3GAP2	AR	časný	K
SPG70	MARS	AR	časný	K
SPG71	ZFR	AR	časný	K
SPG72	REEP2	AD/AR	časný	N
SPG73	CPT1C	AD	dospělost	N
SPG74	IBA57	AR	časný	K
SPG75	MAG	AR	časný	K
SPG76	CAPN1	AR	dospělost	N
SPG77	FARS2	AR	časný	N/K
SPG78	ATP13A2	AR	dospělost	K
SPG79	UCHL1	AR	časný	K
-	GAD1	AR	časný	K
-	CCT5	AR	časný	K
-	OPA3	AR	časný	K
-	BICD2	AR	časný	N
IAHSP	ALS2	AR	časný	K
-	LYST	AR	dospělost	K
-	SACS	AR	časný	N/K
-	KLC4	AR	časný	K
-	TGM6	AD	-	K
-	TUBB4A	AR	časný	K
-	ABCD1	X-vázaný	variabilní	K
-	NFU1	AR	-	N
-	ATAD3A	AD	časný	K
-	EXOSC3	AR	časný	K
-	VCP	AD	časný	K
-	ATP2B4	AD	dospělost	N
-	IFIH1	AD	druhá dekáda	N
-	MT-ATP6	Maternal	dospělost	K
SPOAN syndrom	KLC2	AR	časný	K

AD – autosomálně dominantní, AR – autosomálně recesivní; K – komplikovaná forma; N – nekomplikovaná forma

populace, ale obecně se prevalence nemoci udává 1–10: 100 000 (Ruano et al., 2014). V České republice tak může žít mezi 100 až 1 000 pacientů s hereditární spastickou parapézou.

Genetika hereditárních spastických paraplegií

Příčinou HSP mohou být patogenní varianty (dříve mutace) v mnoha genech. Skupina onemocnění HSP je geneticky vysoce heterogenní. Dosud bylo popsáno více než 90 různých genových lokusů s více než 70 geny, jejichž patogenní varianty jsou příčinou HSP (všechny dosud popsané geny jsou uvedeny v tabulce 1). U HSP existují všechny typy mendelovské dědičnosti: nejčastější je autosomálně dominantní (AD), pak autosomálně recesivní (AR) i X-vázaná, byla popsána i mitochondriální dědičnost u pěti členů jedné rodiny na světě, všichni se začátkem obtíží od třetí dekády později (Verny et al., 2011). S nekomplikovanou formou nemoci je spojována zhruba polovina těchto genů, zbytek genů byl popsán v souvislosti s komplikovanou formou HSP, často pouze v jedné rodině na světě. Z hlediska výskytu u pacientů jsou nekomplikované typy HSP považovány za výrazně častější (Fink, 2013; Lo Giudice et al., 2014). U některých genů jsou popsány jak nekomplikované, tak komplikované fenotypy. Navíc některé fenotypy na počátku onemocnění nekomplikované mohou postupnou progresí nemoci přejít v typ komplikovaný

(z nejčastějších např. SPG11). U komplikovaných forem obecně se více objevuje recesivní způsob dědičnosti a výskyt komplikovaných forem je proto možná častější v populacích s vyšším procentem konsanguinity.

Jednotlivé typy HSP byly číslovány vzestupně tak, jak byly postupně objevovány/popisovány geny/lokusy zodpovědné za rozvoj nemoci. Patogenní varianty jsou převážně bodové varianty v kódujících oblastech genů (tzn. v exonech) nebo v sestrňových místech (splice site) genů, popsány byly vzácně i varianty v nepřekládaných oblastech genů, tzv. UTR oblastech (untranslated regions), kde se nacházejí sekvence důležité pro regulaci transkripce a translace genu. Příčinou nemoci mohou být i velké delece, nejčastější jsou v genech *SPAST* (tzn. u SPG4) a *SPG11*.

Proteiny kódované geny popsanými s fenotypem hereditární spastické paraparézy mají různou funkci v buňkách, jsou zapojeny do různých metabolických drah a jsou lokalizovány v různých buněčných strukturách (Lo Giudice et al., 2014). Patofyziologie vzniku HSP je pak např. na základě: vzniku oxidativního stresu (např. u SPG7, SPG31), poruchy axonálního transportu a růstu axonů (SPG3, SPG10), abnormálního metabolismu lipidů (SPG5), poruchy myelinizace CNS (SPG2, SPG35) nebo poruchy tvorby buněčných membrán, tvarování ER a dalších membránových organel (SPG4, SPG6).

Nové molekulární genetické metody masivně paralelního sekvenování (MPS) neboli sekvenování nové generace (NGS) dovolují vyšetřit najednou desítky až stovky genů v tzv. panelech nebo i celoxomové (WES) či celogenomové sekvenování (WGS), což přineslo i první publikace mapující procentuální zastoupení jednotlivých typů HSP v různých populacích.

Zdáleka nejčastější typ nemoci celosvětově je SPG4 s kauzálními variantami v genu *SPAST* u přibližně 40 % HSP pacientů s autosomálně dominantním přenosem v rodině (Fonknechten et al., 2000; Erichsen et al., 2007; Sauter et al., 2002; Depienne et al., 2006). Mezi objasněnými SPG4 pacienty je až 65 % případů s familiárním výskytem nemoci, tzn. více postižených jedinců v rodině (de Bot et al., 2010). I mezi českými pacienty je typ SPG4 zdaleka nejčastější (tabulka 2) a byl zjištěn vysoký záchyt mutací ve *SPAST* genu zejména mezi pacienty s familiárním výsky-

Distribuce genotypů

Tab. 2. Genetické typy hereditární spastické paraparézy vyskytující se v České republice u pacientů s nekomplikovanou formou nemoci a jejich procentuální zastoupení; řazeno dle frekvence. Výsledky vycházejí z dat získaných souhmem výsledků vyšetření provedených na pracovištích DNA laboratoře Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol (prozatím nepublikovaná data) a Gennet, s. r. o., v letech 2005–2018

Typ HSP	Gen	Počet pacientů	Procento ze všech geneticky diagnostikovaných pacientů	Typ dědičnosti	Počet familiálních pacientů	Počet sporadických pacientů
SPG4	<i>SPAST</i>	58	68,2 %	AD	43	5 *
SPG31	<i>REEP1</i>	7	8,2 %	AD	7	-
SPG11	<i>SPG11</i>	5	5,9 %	AR	1	4
SPG7	<i>SPG7</i>	4	4,7 %	AR	3	1
SPG10	<i>KIF5A</i>	3	3,5 %	AD	3	-
SPG3	<i>ATL1</i>	2	2,4 %	AD	1	1
SPG5	<i>CYP7B1</i>	1	1,2 %	AR	-	1
SPG6	<i>NIPA1</i>	1	1,2 %	AD	1	-
SPG35	<i>FA2H</i>	1	1,2 %	AR	-	1
SPG77	<i>FARS2</i>	1	1,2 %	AR	-	1
IAHSP	<i>ALS2</i>	1	1,2 %	AR	-	1
ALD	<i>ABCD1</i>	1	1,2 %	X-vázaný	1	-
Celkem		12	85		60	15

* u zbylých deseti pacientů není známo

AD – autosomálně dominantní; AR – autosomálně recesivní; IAHSP – infantile onset ascending HSP; ALD – adrenoleukodystrofie

tem nemoci (Meszarosova et al., 2016). U čtyř ze všech 58 českých diagnostikovaných SPG4 pacientů (což je 7 %) je příčinou nemoci delece několika exonů genu *SPAST*.

Mezi autosomálně dominantními typy se dle literatury významně častěji vyskytují SPG31 (*REEP1* gen), SPG3 (*ATL1* gen) a SPG10 (*KIF5A* gen). SPG31 pacienti tvoří cca 6 % HSP pacientů (Zuchner et al., 2006), v některých populacích méně, např. Polsko, Japonsko (Elert-Dobkowska et al., 2015; Ishiura et al., 2014). Mezi českými pacienty je výskyt SPG31 o něco vyšší, zhruba u 8 % ze všech objasněných HSP pacientů (tabulka 2).

U SPG3 bývalo uváděno, že tvoří zhruba 10 % všech pacientů a jde o nejčastější typ mezi pacienty s časným nástupem nemoci (Namekawa et al., 2006). Novější publikace uvádějí výrazně nižší výskyt (Kim et al., 2014; Lu et al., 2014; Elert-Dobkowska et al., 2015; Park et al., 2015), nízký počet SPG3 pacientů byl zjištěn i v ČR (Meszarosova et al., 2017).

Mezi typy s autosomálně recesivní dědičností jsou celosvětově nejčastější SPG7 a SPG11 se srovnatelnou četností výskytu (Coutinho et al., 2013; Chrestian et al., 2017; Kumar et al., 2013), v jednotlivých procent se vyskytuje ještě SPG5 (*CYP7B1* gen) (Schule et al., 2016; Lynch et al., 2016). Počet SPG7 pacientů však může být obecně vyšší, neboť patologické varianty v genu *SPG7* se mohou maskovat za fenotyp ataxie (Hadjivassiliou et al., 2017).

Toto platí i mezi českými pacienty, SPG7 a SPG11 jsou nejčastější z AR typů, u cca 5 % ze

všech diagnostikovaných pacientů. Jejich četnost je srovnatelná, SPG11 mírně převažuje. U dvou českých SPG11 pacientů z pěti byla nalezena velká delece několika exonů jako jedna ze dvou kauzálních variant. Velké delece v genu *SPG11* by tedy mohly být častou příčinou SPG11 v naší populaci.

Ostatní genetické typy HSP jsou obecně vzácné, vzhledem k jejich nízké frekvenci ani nelze zpřesnit jejich procentuální zastoupení. Mezi českými pacienty byl u jednoho pacienta romského původu diagnostikován raritní typ SPG77, dosud popsán jen ve čtyřech rodinách celosvětově. V jedné české rodině byla nalezena kauzální varianta v genu *ABCD1*. Patogenní varianty v tomto genu jsou příčinou adrenoleukodystrofie (ALD) a adrenomyeloneuropatie (AMN), která se může zpočátku manifestovat jako spastická paraparéza.

Možnosti molekulárně genetického vyšetření

Stanovení přesné diagnózy HSP, a hlavně určení jejího typu, je možné pouze s použitím molekulárně genetických vyšetření. Určení genetického typu nemoci s příslušným typem dědičnosti je pro rodinu důležité jak pro upřesnění klinické prognózy u častějších typů, tak pro upřesnění genetické prognózy, tedy stanovení rizika opakování u příbuzných a případnou prenatální nebo preimplantační diagnostiku.

Metody molekulární genetiky v současnosti nabízejí několik možných přístupů vyšetření: kla-

sické Sangerovo sekvenování jednotlivých genů, cílené MPS/NGS sekvenování vybraného panelu genů popsanych s nemocí a celomoxomové (WES; Whole Exome Sequencing) nebo celogenomové (WGS; Whole Genome Sequencing) sekvenování. Pro detekci velkých delecí v genech lze použít metodu MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Analysis) nebo array CGH (Comparative Genomic Hybridization) nebo pro vyhodnocení dat z MPS/NGS některý z bioinformatických nástrojů pro analýzu MPS dat.

V České republice byla DNA diagnostika hereditární spastické paraparézy – nejčastějšího typu SPG4 – zavedena již před 15 lety. Od roku 2005 je v Centru lékařské genetiky GENNET, s. r. o., Praha možné klasickým (Sanger) sekvenováním vyšetřit všechny kódující části genu *SPAST* (typ SPG4) a později též geny *ATL1* a *REEP1* (SPG3 a SPG31). Dále je zde k dispozici vyšetření velkých delecí v kódujících oblastech genů *SPAST* a *ATL1* pomocí MLPA vyšetření. V posledních čtyřech letech je v DNA laboratoři Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol v rámci výzkumného projektu prováděno vyšetření pomocí MPS/NGS panelu genů spojených s nekomplikovanými formami HSP a také WES.

Genetické vyšetření může indikovat neurolog nebo klinický genetik, podle neurologické diagnózy nebo pro prediktivní testování příbuzných pacienta s objasněnou příčinou HSP. DNA k vyšetření lze izolovat z jakékoliv tkáně, nejčastěji používaná je izolace z periferní krve, krev pro genetická vyšetření musí být odebrána do odběrových zkumavek s EDTA. DNA může být ale izolována i z bukalního stěru, slin nebo jakékoliv jiné tkáně.

Algoritmus genetických vyšetření u pacientů se suspektní HSP

Klasické sekvenování genu *SPAST* samostatně má smysl – je opodstatněné u pacientů s familiálním výskytem HSP ve více generacích. Mezi pacienty indikovanými k vyšetření SPG4 vedlo klasické sekvenování genu *SPAST* k objasnění příčiny onemocnění pouze u 14 % ze všech vyšetřených pacientů, mezi pacienty s familiálním výskytem je ale záchyt výrazně vyšší, 25 %. Klasické sekvenování genu *ATL1* není s ohledem na nízkou objasnitelnost a nízký výskyt SPG3 v české populaci přínosné a je vhodné vyšetření genu zařadit rovnou do diagnostiky pomocí MPS sekvenování panelu genů. U paci-

entů s časným nástupem by mohlo být efektivnější klasické sekvenování genu *REEP1* (SPG31), který má jen šest exonů a pacientů s SPG31 bylo v ČR dosud objasněno výrazně více. Podobně u MPS sekvenování panelu genů je záchyt u familiárních pacientů 2x vyšší než u sporadických případů (30 vs. 15 %) (dosud nepublikovaná data).

Procento objasněných bude mezi familiárními případy vždy vyšší. Může to souviset primárně už s přesnější klinickou diagnostikou, kdy familiární výskyt svědčí pro genetické onemocnění a také je možné klinické srovnání u více postižených členů rodiny pro přesnější diagnostiku. Podobně tomu může být i u dětských pacientů, kde familiární výskyt svědčí spíše pro HSP.

Jako optimální posloupnost vyšetření u českých pacientů se suspektní HSP se tak jeví následující postup: 1) Pacienty s autosomálně dominantním typem přenosu v rodokmenu a familiárním výskytem nemoci indikovat k vy-

šetření genu *SPAST* Sangerovým sekvenováním, případně i k provedení detekce velkých delecí v tomto genu pomocí MLPA. 2) U pacientů s časným nástupem zvážit i možnost následného samostatného vyšetření genu *REEP1* (SPG31). 3) U neobjasněných pacientů dále vyšetřit panel HSP genů pomocí MPS/NGS. 4) V případě negativního výsledku u vysoce suspektních pacientů zvážit možnost WES a dál i WGS.

Takový algoritmus vyšetření vychází z geneticky heterogenního charakteru nemoci a procentuálního zastoupení jednotlivých genetických typů nemoci u nás. U jakéhokoliv vyšetření lze pak vždy očekávat vyšší objasnitelnost u familiárních pacientů.

Závěr

Hereditární spastická paraplegie je onemocněním geneticky vysoce heterogenní se všemi typy dědičnosti. Rychlý rozvoj a diagnostické využití

nových metod masivně paralelního sekvenování, včetně jeho stále větší dostupnosti během posledních let, představuje veliký benefit. Nejen pro odborníky, kterým umožňuje zmapovat genetické pozadí nemoci a zlepšit poznatky a klinické zkušenosti, tak zejména pro pacienty s vzácnějšími typy HSP pro nalezení příčiny jejich obtíží. Spektrum genetických typů HSP u českých pacientů s převahou SPG4 a častějším výskytem SPG31, SPG11 a SPG7 je ve shodě s publikovanými údaji, s překvapivě nízkou frekvencí se však mezi českými pacienty vyskytuje SPG3. Tato zjištění by měla být zohledněna při indikaci pacientů se suspektní HSP k jednotlivým genetickým vyšetřením. Také je třeba při indikaci třeba vzít v potaz, zda se jedná o pacienta s familiárním nebo sporadickým výskytem nemoci, šance na objasnění příčiny jsou v obou skupinách pacientů odlišné.

Práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky AZV 15–31899A.

LITERATURA

- Coutinho PL, Ruano JL, Loureiro VT, Cruz J, Barros A, Tuna C, Barbot J, Guimarães I, Alonso I, Silveira J, Sequeiros J, Marques Neves, Serrano P, Silva MC. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol*. 2013; 70: 746–755.
- 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: 1073–1078.
- Depienne CC, Tallaksen JY, Lephay B, Bricka S, Poëa-Guyon B, Fontaine P, Labauge A, Brice A. Durr. Spastin mutations are frequent in sporadic spastic paraparesis and their spectrum is different from that observed in familial cases. *J Med Genet* 2006; 43: 259–265.
- Elert-Dobkowska E, Stepniak I, Krysa W, Rajkiewicz M, Rakowicz M, Sobanska A, Rudzinska M, Wasielewska A, Pilch J, Kubalska J, Lipczynska-Lojkowska W, Kulczycki J, Kurdziel K, Sikorska A, Beetz C, Zaremba J, Sulek A. Molecular spectrum of the SPAST, ATL1 and REEP1 gene mutations associated with the most common hereditary spastic paraplegias in a group of Polish patients. *J Neurol Sci* 2015; 359: 35–39.
- Erichsen AK, Inderhaug E, Mattingsdal M, Eiklid K, Tallaksen CM. Seven novel mutations and four exon deletions in a collection of Norwegian patients with SPG4 hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 809–814.
- Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol*. 2003; 184(Suppl. 1): S106–10.
- Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 307–328.
- Fonknechten N, Mavel D, Byrne P, Davoine CS, Cruaud C, Bonsch D, Samson D, Coutinho P, Hutchinson M, McMonagle P, Burgunder JM, Tartaglione A, Heinzle O, Feki I, Deufel T, Parfrey N, Brice A, Fontaine B, Prud'homme JF, Weissenbach J, Durr A, Hazan J. Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 637–644.
- Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, Grunewald RA, Sarigiannis PG, Beauchamp N, Garrard K, Warburton R, Sanders DS, Friend D, Duty S, Taylor J, Hoggard N. Causes of

- progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 301–309.
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151–1155.
- Chrestian N, Dupre N, Gan-Or Z, Szuto A, Chen S, Venkitachalam A, Brisson JD, Warman-Chardon J, Ahmed S, Ashtiani S, MacDonald H, Mohsin N, Mourabit-Amari K, Provencher P, Boycott KM, Stavropoulos DJ, Dion PA, Ray PN, Suchowersky O, Rouleau GA, Yoon G. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2017; 3: e122.
- Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172.
- Kim TH, Lee JH, Park YE, Shin JH, Nam TS, Kim HS, Jang HJ, Semenov A, Kim SJ, Kim DS. Mutation analysis of SPAST, ATL1, and REEP1 in Korean Patients with Hereditary Spastic Paraplegia. *J Clin Neurol* 2014; 10: 257–261.
- Kumar KR, Blair NF, Vandebona H, Liang C, Ng K, Sharpe DM, Grunewald A, Golnitz U, Saviouk V, Rolfs A, Klein C, Sue CM. Targeted next generation sequencing in SPAST-negative hereditary spastic paraplegia. *J Neurol* 2013; 260: 2516–2522.
- Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, Kwarai T, Orlandi A. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014; 261: 518–539.
- Lu X, Cen Z, Xie F, Ouyang Z, Zhang B, Zhao G, Luo W. Genetic analysis of SPG4 and SPG3A genes in a cohort of Chinese patients with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2014; 347: 368–371.
- Lynch DS, Koutsis G, Tucci A, Panas M, Baklou M, Breza M, Karadima G, Houlden H. Hereditary spastic paraplegia in Greece: characterisation of a previously unexplored population using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 857–863.
- Meszarosova AU, Grecmalova D, Brazdilova M, Dvorackova N, Kalina Z, Cermakova M, Vavrova D, Smetanova I, Stanek D, Seeman P. Disease-Causing Variants in the ATL1 Gene Are

- a Rare Cause of Hereditary Spastic Paraplegia among Czech Patients. *Ann Hum Genet* 2017; 81: 249–257.
- 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; 61: 845–850.
- Namekawa M, Ribai P, Nelson I, Forlani S, Fellmann F, Goizet C, Depienne C, Stevanin G, Ruberg M, Durr A, Brice A. SPG3A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. *Neurology* 2006; 66: 112–114.
- Park H, Kang SH, Park S, Kim SY, Seo SH, Lee SJ, Lee JA, Cho SI, Sung JJ, Lee KW, Kim JY, Park SS, Seong MW. Mutational spectrum of the SPAST and ATL1 genes in Korean patients with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2015; 357: 167–172.
- Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174–183.
- Sauter S, Miterski B, Klimpe S, Bonsch D, Schols L, Visbeck A, Papke T, Hopf HV, Engel W, Deufel T, Epplen JT, Neesen J. Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients in Germany with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Hum Mutat* 2002; 20: 127–132.
- Schule R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, Klimpe S, Gallenmuller C, Kurzwelly D, Henkel D, Rimmele F, Stolze H, Kohl Z, Kassubek J, Klockgether T, Vielhaber S, Kamm C, Klopstock T, Bauer P, Zuchner S, Liepelt-Scarfone I, Schols L. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658.
- Verny C, Guegen N, Desquiret V, Chevrollier A, Prunéan A, Dubas F, Cassereau J, Ferre M, Amati-Bonneau P, Bonneau D, Reynier P, Procaccio V. Hereditary spastic paraplegia-like disorder due to a mitochondrial ATP6 gene point mutation. *Mitochondrion* 2011; 11: 70–75.
- 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: 365–369.