

Hereditær spasticus paraplegia genetikai vizsgálata

Hadzsiev Kinga dr.¹ ■ Balikó László dr.² ■ Komlósi Katalin dr.¹
Lőcsei-Fekete Anett dr.¹ ■ Csábi Györgyi dr.³ ■ Bene Judit dr.¹
Kisfali Péter dr.¹ ■ Melegh Béla dr.^{1*}

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet
és Szentágotthai János Kutatóközpont, Pécs

²Zala Megyei Kórház, Neurológiai Osztály, Zalaegerszeg

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika, Pécs

Bevezetés: A hereditær spasticus paraplegia progresszív, változó súlyosságú alsó végtagi spasticitással járó, klinikailag és genetikailag is eltérő kórképek összefoglaló neve. Az autoszomális domináns öröklésmentet mutató hereditær spasticus paraplegiák leggyakoribb okai a spastin gén különböző mutációi, incidenciája különböző etnikai csoportokban változó, 15–40%-ra tehető. A génmutáció következtében kialakuló spastin-funkcióvesztés progresszív neuronális zavarhoz vezet, ami végül axondegenerációt hoz létre. **Célkitűzés:** A szerzők intézetében 2014 óta elérhető a spastin gén vizsgálata. Közleményükben a szerzők ismertetik az első 11 beteg vizsgálata során nyert tapasztalataikat. **Módszer:** A spastin gén 17 exonjának vizsgálata során, polimeráz láncreakciót követően, a termékeket Sanger-féle direkt szekvenálással analizálták. A spastin gén nagyobb átrendeződéseinek vizsgálatát multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció-technikával végezték el. A vizsgálatokra beérkezett vérminták nagy részét az intézet genetikai tanácsadó-jában részletes fenotípusvizsgálás után átesett betegek (8 beteg) mintái képezték, kisebb részt a minták külső intézetekből érkeztek a laboratóriumba. **Eredmények:** A 11 beteg molekuláris genetikai vizsgálata során 5 betegben 4 különböző, feltételezhetően patogén mutációt azonosítottak, ebből 1 az irodalomban is ismert. **Következtetések:** Jelen közleményben a szerzők beszámolnak az első hazai adatokról, amit 11 beteg vizsgálatával szereztek. Öt beteg-nél mutattak ki mutációt a spastin génben, ez 45,5% gyakoriságot mutat, ami a nemzetközi adatoknak megfelel. A hazai hereditær spasticus paraplegiás betegek molekuláris genetikai vizsgálatával és ezt követően a genotípus-fenotípus részletes összehasonlításával értékes, új információk szerezhetők, amelyek a későbbiekben esetleg befolyásolhatják a terápiás lehetőségeinket, illetve döntéseinket. *Orv. Hetil., 2015, 156(3), 113–117.*

Kulcsszavak: hereditær spasticus paraplegia, domináns, spastin, mutáció

Genetic testing of hereditary spastic paraplegia

Introduction: Hereditary spastic paraplegia is the overall term for clinically and genetically diverse disorders characterized with progressive and variable severe lower extremity spasticity. The most common causes of autosomal dominantly inherited hereditary spastic paraplegias are different mutations of the spastin gene with variable incidence in different ethnic groups, ranging between 15–40%. Mutations in the spastin gene lead to loss of spastins function, causing progressive neuronal failure, which results in axon degeneration finally. **Aim:** The molecular testing of spastin gene is available in the institution of the authors since January, 2014. The experience gained with the examination of the first eleven patients is described in this article. **Method:** After polymerase chain reaction, Sanger sequencing was performed to examine the 17 exons of the spastin gene. Multiplex ligation-dependent probe amplification was performed to detect greater rearrangements in the spastin gene. Eight of the patients were examined in the genetic counseling clinic of the authors and after detailed phenotype assessment spastin gene testing was obtained. The other three patients were referred to the laboratory from different outpatient clinics. **Results:** Out of the 11 examined patients, four different pathogenic mutations were found in 5 patients. **Conclusions:** The first Hungarian data, gained with the examination of spastin gene are presented in this article. The five patients, in whom mutations were detected, represent 45.5% of all tested patients with hereditary spastic paraplegia, which is similar to those published in the international literature. Molecular testing and subsequent detailed genotype-phenotype correlations of the Hun-

*A jelen tudományos közleményt a szerzők a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szentelik.

garian patients may serve valuable new information about the disease, which later on may influence our therapeutic possibilities and decisions.

Keywords: hereditary spastic paraplegia, dominant, spastin, mutation

Hadzsiev, K., Balikó, L., Komlósi, K., Lőcsei-Fekete, A., Csábi, Gy., Bene, J., Kisfalvi, P., Melegh, B. [Genetic testing of hereditary spastic paraplegia]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(3), 113–117.

(Beérkezett: 2014. augusztus 6.; elfogadva: 2014. november 7.)

Rövidítések

ATP6 = mitochondriáisan kódolt adenosin-trifoszfát-szintáz-6 gén; DNS = dezoxiribonukleinsav; EDTA = etilén-diamin-tetraecetsav; EMG/ENG = elektromiográfia/elektro-neurográfia; HSP = hereditær spasticus paraplegia; MLPA = multiplex ligációs próbaamplifikáció; MR = mágneses rezonancia vizsgálat; PCR = polimeráz láncreakció; SEP = szomatoszenzoros kiváltott válasz; SPG = spasticus paraplegia locus; VEP = vizuális kiváltott válasz; VLCFA = nagyon hosszú szénláncú zsírsav

Hereditær spasticus paraplegia (HSP) azoknak a bilaterális alsó végtagi gyengeséggel és spasticitással járó neurodegeneratív kórképeknek az összefoglaló klinikai diagnózisa, ahol a fő kóroki tényező egy gén mutációja. Előfordulási gyakorisága különböző etnikai csoportokban 1,2–9,6/100 000-re tehető [1, 2, 3, 4, 5], és napjainkig több mint 50 genetikai alcsoportja ismert. A HSP genetikai locusait SPG-vel (*spastic paraplegia*) jelöljük, számításukat a felfedezésük sorrendje alapján kapták.

A klinikai klasszifikáció szerint egyszerű vagy összetett formát különböztethetünk meg. Míg az előbbinél az alsó végtagi spasticitás és gyengeség a fő jellegzetesség, az utóbbi esetében ezekhez a tünetekhez egyéb neurológiai eltérések, például dementia, ataxia, mentális retardáció, neuropathia, látásvesztés, epilepszia társul [6, 7, 8, 9]. Egyelőre pontos asszociációt a klinikai klasszifikáció (egyszerű/összetett forma) és a HSP genetikai altípusa között nem tudunk vonni [10].

A betegek többségénél a kezdeti tünet az alsó végtagi gyengeség és spasticitás miatt kialakuló járászavar, ehhez gyakran társul urgens vizelési inger, ami esetenként korai tünet lehet. A tünetek megjelenésének időpontja nagyon változó, fiatal gyermekkortól egész időskorig terjedhet, egyes formák (például SPG3A) jellemzően gyermekkori kezdetet, míg más formák (például SPG6) inkább késő fiatal, kora felnőttkori kezdetet mutatnak. A betegség progressziója, hasonlóan a klinikai képhez, igen nagy intra- és interfamiliáris variabilitást mutat [10].

A HSP genetikai háttere is rendkívül heterogén. Minden mendeli öröklődésforma (autoszomális domináns, recesszív és X-hez kötött öröklés) előfordul, emellett maternális öröklődésű HSP is ismert, nevezetesen a mitochondriális ATP6 gén mutációi következtében kialakuló forma. A leggyakoribb az autoszomális domináns öröklődésű HSP előfordulása [11], ez az összes beteg mintegy 70–80%-ában észlelhető. Az izolált autoszomális domináns HSP öt kromoszomális locusszal mutat kapcsoltságot, nevezetesen a 14q (SPG3), 2p (SPG4), 15q (SPG6), 8q (SPG8) és 12q (SPG10) régiókkal [12, 13, 14].

Eddigi eredmények alapján az autoszomális domináns öröklődésű HSP-k leggyakoribb formáját az SPG4 génben (spastin) létrejött mutációk okozzák, amit az érintett családok 15–40%-ában DNS-szekvencia-analízissel mutattak ki [15]. Az SPG4 génmutációk előfordulási arányával kapcsolatban különböző szerzők eltérő adatokról számolnak be, 0,5–12/100 000 betegre teszik. Ennél a kórformánál a fellépés időpontja a gyermekkor és a késői felnőttkor között változik, a második és a negyedik évtized közötti csúccsal.

Az SPG4 által kódolt spastin fehérje a neuronális cytoskeleton mikrotubulusainak funkciójában játszik szerepet. A génmutáció következtében kialakuló spastin-funkcióvesztés progresszív neuronális zavarhoz vezet, ami végül axondegenerációt hoz létre.

A második leggyakoribb HSP-forma az SPG3 (atlaszin) génben létrejött mutációk okozta eltérés, ezt az érintett családok 10%-ában észlelték. A kórkép tünettana nagyon hasonló az SPG4 okozta típusra, azonban ebben az esetben a betegség már a 10. életév előtt jelentkezik. *Namekawa* [16] kétszer gyakrabban talált mutációt az SPG3 génben, mint az SPG4 génben a 10 éves kor előtt tüneteket mutató betegekben.

Intézetünkben 2014 óta elérhető az SPG4 vizsgálata. Közleményünkben ismertetjük az első 11 beteg vizsgálata során nyert tapasztalatainkat.

Módszer

A betegek molekuláris genetikai vizsgálatait EDTA-val alvadásgátolt perifériás vér fehérvérsejtjeiből, rutin kimosásos módszerrel kinyert DNS-mintából végeztük el.

Az SPG4 gén mutációanalízise

Az SPG4 gén 17 exonjának és exonközeli régiójának az amplifikálásához általunk tervezett primer párokat használtunk. A polimeráz láncreakciót (PCR) követően a termékeket Sanger-féle direkt szekvenálással analizáltuk ABI3500 automata szekvenálóval forward és reverz irányból, Big Dye terminátorreagensek felhasználásával.

Az SPG3A és SPG4 gének deletio/duplikáció vizsgálata

Az SPG3A és SPG4 gének nagyobb átrendeződéseinek vizsgálatát multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció (MLPA) technikával végeztük el kereskedelembe kap-

ható kittel, a gyártó leírása alapján (MRC Holland, Amsterdam, Hollandia). Maga a technika, amely exon-specifikus ligálási lépésből, fluoreszcensen jelölt univerzális primerekkel történő PCR-amplifikációból és a keletkezett termékek fragmentanalíziséből áll, egy vagy több exon vagy akár teljes gén kópiaszám-változásának (deletio/duplikáció) kimutatására alkalmas.

Betegek

Intézetünkben 2014 óta végezzük a spastin-4 gén pontmutációs és a spastin-3 és spastin-4 gének átrendező-désvizsgálatát hereditær spasticus paraplegia tüneteit mutató betegek és családtagok vérmintáiból. A vizsgálatokra beérkezett vérminták nagy részét – 8 beteg – intézetünk genetikai tanácsadójában részletes fenotípuselemzésen átesett betegek mintái képezik, a minták kisebb részét pedig külső intézetekből kapta laboratóriumunk. A humángenetikai törvénynek megfelelően genetikai tanácsadást követően a betegek írásos beleegyezésüket adták a genetikai vizsgálat elvégzéséhez, valamint adataik tudományos közleményekben történő felhasználásához.

Esetismertetés

Az első, ismertetésre kerülő családban 4 generáción keresztül követhető a fiatal felnőttkorban fellépő járászavar és alsó végtagi spasticitás. Indexpáciensünk (1. eset) III/1. zavartalan graviditásból, a 40. hétre, 2900 g súllyal, császármetszéssel született. Perinatalis adaptációja és pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. Hároméves korától észlelik járászavarát, a 3,5 éves korban elvégzett izombiopszia central core myopathiát véleményezett. Thoracolumbalis gerinc MR-vizsgálata kóros eltérést nem mutatott. A beteg a vizsgálatkor 12 éves, állapota lassú romlást mutat, gyakran elesik, egyensúly-érzékelése is romlik. Neurológiai státuszából gracilis izomzat, mérsékelt fokozott alsó végtagi tónus, mindkét térdben és bokában kontraktúra, jobb oldalon kötöttebb boka, az alsó végtagokban fokozottabb mélyreflexek, kétoldali Achilles-clonus és Babinski-pozitivitás emelhető ki. Az izomerő a felső végtagokban megtartott, a lábakban enyhe fokban csökkent. Bal oldali túlsúllyal kétoldali diszdiadochokinézis észlelhető. Járásnál térdeit rogyasztja, térddek valgus állásban, spasticus járászavart mutat.

Az anyai dédnagymamánál, az anyai nagymamánál is járászavar volt ismert, betegünk édesanyja szintén spasticus járászavar tüneteit mutatja. Betegünk nevelőszülőknél él, az édesanya vizsgálatára nem volt lehetőségünk, de az édesanya bátyját progrediáló piramistünetek és alsó végtagi spasticus tónusfokozódás miatt vizsgálták. Betegünk nagybátyja (2. eset) jelenleg 37 éves, járása 18 évesen vált nehezítetté: lábujjhegyen, lábait behajlítva kezdett járni. Tünetei fokozatos progressziót mutatnak, két éve csak mankó segítségével tud járni, 35 éves kora óta mindkét karját bal oldali túlsúllyal gyengébbnek érzi. Az elmúlt év óta vizelet- és széklettartási zavara is fellépett.

Korábban elvégzett koponya- és gerinc-MR-vizsgálat eltérést nem mutatott, EMG/ENG, SEP- vizsgálatok és VLCFA meghatározás normális eredményt adott.

A második ismertetett családban egy 7 éves kislányt (4. eset) vizsgáltunk, akinek 6 éves korában észlelték járászavarát. Betegünk II/2. zavartalan graviditásból, 40. hétre, 4840 g súllyal, spontán született, perinatalis adaptációja és korai pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. Jární egyévesen kezdett, de már akkor észlelték a bokák varus állását. Hatéves korától vált szembetűnővé, hogy lábfejeit csapkodja járáskor. Betegünk édesanyjánál 30 évesen, az ő édesapjánál 50 évesen, az apai nagymamánál 65 évesen kezdődött hasonló járászavar.

A harmadik, leírásra kerülő családban egy 53 éves nőbeteget (5. eset) vizsgáltunk, akinél 40 éves kora óta észlelhető fokozatosan romló spasticus paraparesise. A koponya- és gerinc-MR-vizsgálat eltérést nem mutatott, VEP-vizsgálat normális választ mutatott. Nővérénél is spasticus járászavar ismert, illetve édesapja testvéreinél és az apai nagymamánál ismertek hasonló tünetek, az édesapa 45 évesen pancreastumorban exitált, járászavara nem volt.

Utolsó esetünkben (3. eset) sporadikus spasticus járászavar alakult ki. Betegünk II/1. zavartalan graviditásból, a 38. hétre, 4050 g súllyal, császármetszéssel született. Perinatalis adaptációja rendben zajlott. Korai pszichomotoros fejlődése megfelelő volt, majd 10–11 hónaposan állt fel, 15 hónapos koráig csak kapaszkodva közlekedett, lábujjhegyen járt. Önállóan 19 hónaposan kezdett el járni intenzív mozgásfejlesztést követően. Járászavara miatt 15 hónapos korától vizsgálják, koponya- és gerinc-MR-vizsgálata eltérést nem jelzett, az EMG axonális laesiót mutatott. Intézetünkben 4,5 évesen vizsgáltuk először, ennek során mindkét alsó végtagban spasticus paresist, feszes Achilles-inakat, kiterjedt, fokozott alsó végtagi mélyreflexeket, kétoldali Babinski-jelet észleltünk, a felső végtagok paresise nélkül. Betegünk jelenleg 7 éves, nappalra és éjszakára is ortézist hord, amellyel járása megfelelő.

Betegeink tünettáit és a talált eltéréseket az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

Eredmények

A mutációt hordozó betegek genetikai eredményeit és főbb klinikai tüneteit az *1. táblázat* foglalja össze. A 11 beteg molekuláris genetikai vizsgálata során 5 betegben találtuk meg a kóroki mutációt. Az SPG4 gén (GenBank NM_014946.3) szekvenanciaanalízise során 4 különböző, feltételezhetően patogén mutációt azonosítottunk, ebből egy (1. és 2. eset) az irodalomban is ismert (c.1495C>T [p.Arg499Cys]), a többi három új, ismeretlen eltérés. Egy betegünkben (3. eset) a gén 11-es exonjában egy c.1370C>T miszszensz mutációt detektáltunk heterozigóta formában, amely mutáció a fehérje 457-es pozíciójában egy alanin-valin aminosavcserét eredményez, PolyPhen-2 szoftveres analízis eredménye szerint

1. táblázat | Betegünk tünettana és a talált molekuláris genetikai eltérések

No.	Nem	Életkor	Familiaritás	Tünetek kezdete	Fő tünetek	Egyéb diagnosztika	MLPA	SPG4 (SPAST) mutációanalízis
1.	Nő	12	AD	–	Spasticus járászavar, alsó végtagi gyengeség	Gerinc-MR: normál; EMG: normál	Normál	c.1495C>T het (p.Arg499Cys)(rs121908511) dbSNP patogén
2.	Férfi	36	AD	18 évesen	Járászavar, lábujjhegyezés, felső végtagi gyengeség, erektilis diszfunkció, enuresis, encopresis	Koponya- és gerinc-MR: normál; EMG, ENG, SEP, VLCFA: negatív	–	c.1495C>T het (p.Arg499Cys)(rs121908511) dbSNP patogén
3.	Férfi	7	Sporadikus	3 évesen	Megkésett motoros fejlődés, lábujjhegyezés, alsó végtagi hiperreflexia	Koponya- és gerinc-MR: normál; EMG/ENG: enyhe axonalis laesio	Normál	c.1370C>T het (p.Ala457Val) új mutáció; PolyPhen-2 szerint „damaging”
4.	Nő	10	AD	6 évesen	Járászavar	–	Normál	c.1549_1550delTT het (p.Leu517AlafsX2)
5.	Nő	55	AD	40 évesen	Lassú, fokozatos progresszív spasticus paraplegia	Koponya- és gerinc-MR: normál; koponya-CT: negatív; VEP: negatív; rutinlabor: negatív	Normál	c.1413+3_1413+6delAAGT het; NetGene2: splice helyet törölt

patogén eltérés. Egy másik betegben (5. eset) a 11-es exon utáni intronikus szakaszban egy négy bázist érintő deletiót (c.1413+3_1413+6delAAGT) detektáltunk heterozigóta formában, amely eltérés predikációs szoftverrel (NetGene2) történt elemzés szerint egy hasítási hely megszűnését eredményezi. Ismét egy másik betegben (4. eset) pedig a gén 14-es exonjában egy két bázist érintő deletiót találtunk (c.1549_1550delTT [p.Leu517AlafsX2]) heterozigóta formában, ami a leolvasási keret eltolódásához és így korai stopkodon kialakulásához vezet. Az SPG3A és SPG4 gének nagyobb átrendeződésének vizsgálata során eltérést egyik beteg DNS-mintájában sem tudtunk kimutatni.

Megbeszélés

Az autoszomális domináns hereditár spasticus paraplegia leggyakoribb formája a spastin gén által kódolt forma, amit a betegek körülbelül 15–40%-ában észlelünk [17, 18], bár az előfordulási gyakoriságról különböző adatok ismertek. Jelen közleményben beszámolunk az első hazai adatokról, amit 11 beteg vizsgálatával szerezünk. Öt betegünknel tudtunk mutációt kimutatni az SPG4 génben, ez 45,5% gyakoriságot mutat, ami a nemzetközi adatoknak megfelel.

Eddig a spastin génnek körülbelül 150 mutációját írták le, visszaterő mutációi, hot spotja nem ismert. A leggyakrabban pontmutációk fordulnak elő, a betegek mintegy 40%-ában. *Depienne és mtsai* [19] MLPA-analízist alkalmazva különböző méretű exonikus deletiót észleltek a betegek megközelítőleg 20%-ában. Az MLPA-analízissel beteganyagunkban eddig nem találtunk eltérést.

Az általunk vizsgált betegben 4 különböző patogén mutációt sikerült azonosítani. Ezek közül egy (c.1495C>T

[p.Arg499Cys]) az irodalomban is már ismert, aminosavcserével járó eltérés, a másik három mutáció új, a nemzetközi adatbázisokban eddig ismeretlen eltérés. A c.1370C>T (p.Ala457Val) miszszensz mutáció PolyPhen-2 szoftverrel történt analízis szerint feltételezhetően patogén, a c.1413+3_1413+6delAAGT négy bázist érintő intronikus deletio NetGene2 predikációs szoftverrel történt analízis szerint egy hasítási hely megszűnését eredményezi, a c.1549_1550delTT (p.Leu517AlafsX2) két bázist érintő TT-deletio pedig a leolvasási keret eltolódásához és így korai stopkodon kialakulásához vezet. A fenti eltéréseken kívül az egyik, patogén mutációt hordozó betegünkben egy további ismert, nem patogén eltérést (c.131C>T [p.Ser44Leu]) is detektáltunk.

Az alsó végtagi gyengeség és spasticitás miatt kialakuló járászavar a leggyakoribb kezdő tünet. Betegünk jelentős részében (4 betegben) szintén ez volt a kezdeti tünet. Egy betegünkben, akinek tünetei 3 éves korban jelentkeztek és a vizsgálat idején 7 éves volt, megkésett mozgásfejlődés és alsó végtagi hiperreflexia voltak a kezdeti tünetek. Urgens vizeleti inger szintén a kezdeti, figyelemfelkeltő tünetek közé tartozik, ezt egy betegünkben észleltük, akinek tünetei fiatal felnőttkorban kezdődtek és a képhez encopresis és erektilis diszfunkció is társult. Egyes szerzők véleménye szerint [8, 20, 21, 22] különböző mértékű kognitív hanyatlás a HSP4 tünete lehet, ez a tünet beteganyagunkban nem volt megfigyelhető.

A koponya- és gerinc-MR-vizsgálat a betegekben általában nem mutat jelentős eltérést, azonban fontos szerepe van más gyakori neurológiai rendellenességek – mint például a sclerosis multiplex – kizárásában, illetve a társuló agyi rendellenességek detektálásában (cerebelláris atrophia, corpus callosum és fehérállományi eltérések).

A koponya/gerinc MR egy betegben sem mutatott kóros eltérést.

A HSP tünettana rendkívül nagy intra- és interfamilis variabilitást mutat, mind a tünetek fellépésének időpontja, a progresszió és a kialakult rokkantság mértékének tekintetében. Ez a variabilitás saját beteganyagunkban is jól megfigyelhető.

Jelen közleményben ismertetett családok tünettánának hátterében álló génmutációk bemutatásával fel szeretnénk hívni a figyelmet egy újabb, már hazánkban is elérhető molekuláris genetikai vizsgálati lehetőségre. A hazai HSP-betegek molekuláris genetikai vizsgálatával – amire mostantól lehetőség van intézetünkben – és ezt követően a genotípus-fenotípus részletes összehasonlításával értékes új információkat szerezhetünk a betegségről, ami a későbbiekben esetleg befolyásolhatja terápiás lehetőségeinket, döntéseinket. Emellett fontos hangsúlyozni, hogy bár a kórkép egy családon belül is változó expresszivitást mutat, azonban öröklődése autoszomális domináns, ezért, a későbbi családtervezés szempontjából, a háttérben álló molekuláris genetikai eltérés ismerete feltétlenül szükséges.

Anyagi támogatás: A kézirat az OTKA 103983 pályázat támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: H. K., B. L., K. K., Cs. Gy.: Betegvizsgálat. B. J., K. P.: A laboratóriumi módszer beállítása, értékelése. H. K., K. K., L.-F. A.: A kézirat megszövegezése, táblázat elkészítése. M. B.: A kézirat áttekintése. A cikket valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Boukhris, A., Stevanin, G., Feki, I., et al.: Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity. *Clin. Genet.*, 2009, 75, 527–536.
- [2] Erichsen, A. K., Koht, J., Stray-Pedersen, A., et al.: Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain*, 2009, 132(6), 1577–1588.
- [3] Filla, A., DeMichele, G., Marconi, R., et al.: Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. *J. Neurol.*, 1992, 239(6), 351–353.
- [4] McMonagle, P., Webb, S., Hutchinson, M.: The prevalence of “pure” autosomal dominant hereditary spastic paraparesis in the island of Ireland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002, 72(1), 43–46.
- [5] Polo, J. M., Calleja, J., Combarros, O., et al.: Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain: an epidemiological and clinical study. *Brain*, 1991, 114(2), 855–866.
- [6] Fink, J. K.: Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.*, 2013, 126(3), 307–328.
- [7] Byrne, P. C., Webb, S., McSweeney, F., et al.: Linkage of AD HSP and cognitive impairment to chromosome 2p: haplotype and phenotype analysis indicates variable expression and low or delayed penetrance. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1998, 6(3), 275–282.
- [8] Reid, E., Grayson, C., Rubinsztein, D. C., et al.: Subclinical cognitive impairment in autosomal dominant “pure” hereditary spastic paraplegia. *J. Med. Genet.*, 1999, 36(10), 797–798.
- [9] Uttner, I., Baumgartner, A., Sperfeld, A. D., et al.: Cognitive performance in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a neuropsychological and neuroimaging study. *Neurosci. Lett.*, 2007, 419(2), 158–161.
- [10] Nielsen, J. E., Johnsen, B., Koefoed, P., et al.: Hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia: a complex phenotype associated with a new SPG4 gene mutation. *Eur. J. Neurol.*, 2004, 11(12), 817–824.
- [11] Depienne, C., Stevanin, G., Brice, A., et al.: Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr. Opin. Neurol.*, 2007, 20(6), 674–680.
- [12] Arnoldi, A., Tonelli, A., Crippa, F., et al.: A clinical, genetic and biochemical characterization of SPG7 mutations in a large cohort of patients with hereditary spastic paraplegia. *Hum. Mutat.*, 2008, 29(4), 522–531.
- [13] Brugman, F., Scheffer, H., Wokke, J. H. J., et al.: Paraplegin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Neurology*, 2008, 71(19), 1500–1505.
- [14] McHale, D. P., Mitchell, S., Bunday, S., et al.: A gene for autosomal recessive symmetrical spastic cerebral palsy maps to chromosome 2q24–25. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64(2), 526–532.
- [15] Depienne, C., Tallaksen, C., Lephay, J. Y., et al.: Spastin mutations are frequent in sporadic spastic paraparesis and their spectrum is different from that observed in familial cases. *J. Med. Genet.*, 2006, 43(3), 259–265.
- [16] Namekawa, M., Ribai, P., Nelson, I., et al.: SPG3A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. *Neurology*, 2006, 66(1), 112–114.
- [17] Svenson, I. K., Ashley-Koch, A. E., Gaskell, P. C., et al.: Identification and expression analysis of spastin gene mutations in hereditary spastic paraplegia. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, 68(5), 1077–1085.
- [18] Crippa, F., Panzeri, C., Martinuzzi, A., et al.: Eight novel mutations in SPG4 in a large sample of patients with hereditary spastic paraplegia. *Arch. Neurol.*, 2006, 63(5), 750–755.
- [19] Depienne, C., Fedirko, E., Forlani, S., et al.: Exon deletions of SPG4 are a frequent cause of hereditary spastic paraplegia. *J. Med. Genet.*, 2007, 44(4), 281–284.
- [20] Webb, S., Coleman, D., Byrne, P., et al.: Autosomal dominant hereditary spastic paraparesis with cognitive loss linked to chromosome 2p. *Brain*, 1998, 121(4), 601–609.
- [21] McMonagle, P., Byrne, P. C., Fitzgerald, B., et al.: Phenotype of AD-HSP due to mutations in the SPAST gene: comparison with AD-HSP without mutations. *Neurology*, 2000, 55(12), 1794–1800.
- [22] Murphy, S., Gorman, G., Beetz, C., et al.: Dementia in SPG4 hereditary spastic paraplegia: clinical, genetic, and neuropathologic evidence. *Neurology*, 2009, 73(5), 378–384.

(Hadzsiev Kinga dr.,
Pécs, József A. u. 7., 7623
e-mail: hadzsiev.kinga@pte.hu)