

Hereditær spastikus paraplegia genetikai vizsgálata

Hadzsiev Kinga¹, Balikó László², Komlósi Katalin¹, Lócsei-Fekete Anett¹, Csábi Györgyi³,

Bene Judit¹, Kisfali Péter¹, Melegh Béla¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet és Szentágotthai János Kutatóközpont

²Zala Megyei Kórház Neurológiai Osztály Zalaegerszeg

³Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Gyermekklinika

Absztrakt

A hereditær spasticus paraplegia (HSP) progresszív, változó súlyosságú alsó végtagi spaszticitással járó, klinikailag és genetikailag is eltérő kórképek összefoglaló neve. Az autoszomális domináns öröklésmentet mutató HSP-k leggyakoribb oka a spasztin gén (SPG4) különböző mutációi, incidenciája különböző etnikai csoportokban változó, 15-40%-ra tehető.

Az SPG4 által kódolt spasztin fehérje a neuronális citoskeleton mikrotubulusainak funkciójában játszik szerepet. A génmutáció következtében kialakuló spasztin funkcióvesztés progresszív neuronális zavarhoz vezet, ami végül axon degenerációt eredményez.

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

Kulcs szavak: hereditær spasticus paraplegia, domináns, spasztin, mutáció

Abstract

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is the overall term (denomination) for the clinically and genetically diverse disorders characterized with progressive and variable severe lower extremity spasticity. The most common cause of autosomal dominantly inherited HSPs are the different mutations of the spastin gene (SPG4) with variable incidence in different ethnic groups, ranging between 15-40%.

The spastin protein encoded by SPG4 has a role in the function of the neuronal microtubule. Mutations of SPG4 lead to loss of function of spastin causing progressive neuronal failure which results finally in axon degeneration.

The molecular testing of SPG4 is available in our institution since 2014. In this article our experiences gained with the examination of the first eleven patients are described.

Key words: hereditary spastic paraplegia, dominant, spastin, mutation

Bevezetés

Hereditær spasztikus paraplegia (HSP) azoknak a bilaterális alsó végtagi gyengeséggel és spaszticitással járó neurodegeneratív kórképeknek az összefoglaló klinikai diagnózisa, ahol a fő kóroki tényező egy gén mutációja. Előfordulási gyakorisága különböző etnikai csoportokban 1,2-9,6/100000-re tehető [1-5] és napjainkig több mint 50 genetikai alcsoportja ismert. A HSP genetikai lokuszait SPG-vel (Spastic Paraplegia) jelöljük, számozásukat a felfedezésük sorrendje alapján kapták.

A klinikai klasszifikáció szerint egyszerű, vagy összetett formát különböztethetünk meg. Míg az előbbinél az alsó végtagi spaszticitás és gyengeség a fő jellegzetesség, az utóbbi esetében ezekhez a tünetekhez egyéb neurológiai eltérések, pl. demencia, ataxia, mentális retardáció, neuropátia, látásvesztés, epilepszia társul [6-9]. 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 spaszticitás miatt kialakuló járászavar, ehhez gyakran társul urgens vizelési inger, ami esetenként korai tünet lehet. A tünetek megjelenésének időpontja nagyon változó lehet, egész fiatal gyermekkortól egész idős korig terjedhet, egyes formák (pl. SPG3A) jellemzően gyermekkori kezdetet, míg más formák (pl. 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 öröklődés forma (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 kb. 70-80%-ban észlelhető. Az izolált autoszomális domináns HSP öt kromoszómális lokusszal mutat kapcsoltságot, nevezetesen a 14q (SPG3), 2p (SPG4), 15q (SPG6), 8q (SPG8) és 12q (SPG10) régiókkal [12-14].

Eddigi eredmények alapján az autoszomális domináns öröklődésű HSP-k leggyakoribb formáját az SPG4 génben (spasztin) létrejött mutációk okozzák, amit az érintett családok 15-40 %-ban DNS szekvencia analízissel mutattak ki [15]. Az SPG4 gén mutációk előfordulási arányával kapcsolatban különböző szerzők eltérő adatokról számolnak be, 0.5 - 12/100000 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 spasztin fehérje a neuronális citoskeleton mikrotubulusainak funkciójában játszik szerepet. A génmutáció következtében kialakuló spasztin funkcióvesztés progresszív neuronális zavarhoz vezet, ami végül axon degenerációt eredményez.

A második leggyakoribb HSP forma az SPG3 (atlastin) génben létrejött mutációk okozta eltérés, ezt az érintett családok 10%-ban észlelték. A kórkép tünettana nagyban hasonlít 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 és beteganyag

Vizsgáló módszer

A betegek molekuláris genetikai vizsgálatait EDTA-val alvadásgátolt perifériás vér fehérvérsejtjeiből, rutin kisózásos 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 lánc-reakciót (PCR) követően a termékeket Sanger-féle direkt szekvenálással analizáltuk ABI3500 automata szekvenálóval forward és reverz irányból, Big Dye terminátor reagensek felhasználásával.

Az SPG3A és SPG4 gének deléció/duplikáció vizsgálata

Az SPG3A és SPG4 gének nagyobb átrendeződéseinek vizsgálatát multiplex ligációfüggő próba amplifikáció (MLPA) technikával végeztük el kereskedelemben kapható kittel, a gyártó leírása alapján (MRC Holland, Amszterdam, Hollandia). Maga a technika, mely exonspecifikus ligálási lépésből, fluoreszcensen jelölt univerzális primerekkel történő PCR amplifikációból és a keletkezett termékek fragment analíziséből áll, egy vagy több exon, vagy akár teljes gén kópiaszám változásának (deléció/duplikáció) kimutatására alkalmas.

Beteganyag

Intézetünkben 2014. óta végezzük a spasztin 4 gén pontmutációs és a spasztin 3 és spasztin 4 gének átrendeződés vizsgálatát hereditér spasticus paraplegia tüneteit mutató betegek és családtagok vérmintáiból. A vizsgálatokra beérkezett vérminták nagy részét az intézetünk genetikai tanácsadójában részletes fenotípus elemzésen átesett betegek mintái képezik, kisebb

részt a minták külső intézetekből érkeztek laboratóriumunkba. A humángenetikai törvénynek megfelelően genetikai tanácsadást követően a betegek írásos beleegyezésüket adták a genetikai vizsgálat elvégzéséhez, valamint adataik tudományos közleményekben történő felhasználásához.

Esetismertetések

Az első, ismertetésre kerülő családban 4 generáción keresztül követhető a fiatal felnőttkorban fellépő járászavar és alsóvégtagi spaszticitás. Index páciensünk III/1. zavartalan graviditásból, a 40. hétre, 2900 g súllyal, császármetszéssel született. Perinatális adaptációja és pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. Három éves korától észlelik járászavarát, a 3,5 éves korban elvégzett izombiopszia central core miopátiát véleményezett. Torakolumbális gerinc MR vizsgálat kóros eltérést nem mutatott. A beteg a vizsgálatkor 12 éves, állapota lassú romlást mutat, gyakran elesik, egyensúly érzékelése is romlik. Neurológiai státuszából gracilis izomzat, mérsékelten fokozott alsó végtagi tónus, mindkét térdben és bokában kontraktúra, jobb oldalon kötöttebb boka, az alsó végtagokban fokozottabb mélyreflexek, kétoldali Achilles klónus 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, térdek valgusz állásban, spasztikus járászavart mutat.

Az anyai dédnagymamánál, az anyai nagymamánál is járászavar volt ismert, betegünk édesanyja szintén spasztikus járászavar tüneteit mutatja. Betegünk nevelőszülőknél él, az édesanya vizsgálatára nem volt lehetőségünk, de az édesanya bátyját progrediáló piramistünetek és alsó végtagi spasztikus tónusfokozódás miatt vizsgálták. Betegünk nagybátyja jelenleg 37 éves, járás 18 évesen vált nehezítetté: lábujjhegyen kezdett el járni, lábait behajlítva tudott csak 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 és VLCFA meghatározás normál eredményt adott.

A második, ismertetett családban egy 7 éves kislányt vizsgáltunk, akinél 6 éves korban észlelték járászavarát. Betegünk II./2. zavartalan graviditásból, 40. hétre, 4840 g súllyal, spontán született, perinatalis adaptációja és korai pszichomotoros fejlődése rendben zajlott. Jární egy évesen kezdett, de már akkor észlelték a bokák varusz állását. Hat éves 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 vizsgáltunk, akinél 40 éves kora óta észlelhető fokozatosan romló spasztikus paraparézise. A koponya és gerinc MR eltérést nem mutatott, VEP vizsgálat normál választ mutatott. Nővérénél is spasztikus járászavar ismert, illetve édesapja testvéreinél és az apai nagymamánál ismertek hasonló tünetek, az édesapa 45 évesen pankreasz tumorban exitált, járászavara nem volt.

Utolsó esetünkben sporadikus spasztikus járászavar fordul elő. 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 eltérést nem jelzett, EMG axonális léziót mutatott. Intézetünkben 4,5 évesen vizsgáltuk először, mely során mindkét alsóvégtagban spasztikus parézist, feszes Achilles-ínakat, kiterjedt, fokozott alsóvégtagi mélyreflexeket, kétoldali Babinski jelet észleltünk, a felső végtagok parézise nélkül. Betegünk jelenleg 7 éves, nappalra és éjszakára is ortézist hord, mellyel járása megfelelő.

Betegeink tünettánát 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) szekvencia analízise során 4 különböző, feltételezhetően patogén mutációt azonosítottunk, ebből egy az irodalomban is ismert [c.1495C>T (p.Arg499Cys)], a többi három új, ismeretlen eltérés. Egy betegünkben a gén 11-es exonjában egy c.1370C>T miszszensz mutációt detektáltunk heterozigóta formában, mely mutáció a fehérje 457-es pozíciójában egy alanin-valin aminosav cserét eredményez, PolyPhen-2 szoftveres analízis eredménye szerint patogén eltérés. Egy másik betegben a 11-es exon utáni intronikus szakaszban egy négy bázist érintő deléciót (c.1413+3_1413+6delAAGT) detektáltunk heterozigóta formában, mely eltérés predikációs szoftverrel (Netgene2) történt elemzés szerint egy hasítási hely megszűnését eredményezi. Ismét egy másik betegben pedig a gén 14-es exonjában egy két bázist érintő deléciót találtunk [c.1549_1550delTT (p.Leu517AafsX2)] heterozigóta formában, ami a leolvasási keret eltolódásához és így korai stop kodon kialakulásához vezet. Az SPG3A és SPG4 gének nagyobb átrendeződésének vizsgálata során eltérést egyik beteg DNS mintájában sem tudtunk kimutatni.

Megbeszélés

Az autoszomális domináns hereditér spasztikus paraplégia leggyakoribb formája a spasztin gén által kódolt forma, amit a betegek kb.15-40%-ban észlelünk [17, 18], bár az előfordulási gyakoriságról különböző adatok ismertek. Jelen közleményben beszámolunk az első hazai adatokról, amit 11 beteg vizsgálatával szereztünk. Öt betegünkben tudtunk mutációt kimutatni a SPG4 génben, ez 45,5% gyakoriságot mutat, ami a nemzetközi adatoknak megfelel.

Eddig a spasztin génnek körülbelül 150 mutációját írták le, visszatérő mutációi, hot spotja nem ismert a génnek. A leggyakrabban pontmutációk fordulnak elő, a betegek kb. 40 %-ban. Depienne és mtsai [19] MLPA analízist alkalmazva különböző méretű exonikus deléciókat észleltek a betegek, kb. 20%-ban. Az MLPA analízissel beteganyagunkban eddig nem találtunk eltérést.

Az általunk vizsgált betegekben 4 különböző patogén mutációt sikerült azonosítani. Ezek közül egy [c.1495C>T (p.Arg499Cys)] az irodalomban is már ismert, aminosav cserével 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 deléció NetGene2 predikciós szoftverrel történt analízis szerint egy hasítási hely megszűnését eredményezi, a c.1549_1550delTT (p.Leu517AlafsX2) két bázist érintő TT deléció pedig a leolvasási keret eltolódásához és így korai stop kodon 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 spaszticitás miatt kialakuló járászavar a leggyakoribb kezdő tünet. Betegeink 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 vizelési inger szintén a kezdeti, figyelemfelkeltő tünetek közé tartozik, ezt egy betegünkben észleltük, akinek tünetei fiatal felnőttkorban kezdődtek és a képhez enkoprézis 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

szklerozis multiplex - kizárásában, illetve a társuló agyi rendellenességek detektálásában (cerebelláris atrofia, corpus callosum és fehérállományi eltérések). Beteginkben a koponya/gerinc MR egy betegben sem mutatott kóros eltérést.

A HSP tünettana rendkívül nagy intra- és interfamiliáris 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 tünettanának háttérében 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 szerezhethetünk 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.

Köszönetnyilvánítás

Az alábbi munka a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj Támogatásával készült BJ és KK számára.

| No. | Nem | Életkor | Familiaritás | Tünetek kezdete | Fő tünetek | Képalkotó diagnosztika | MLPA | SPG4 (SPAST) mutáció analysis |
|-----|-------|---------|--------------|-----------------|---|---|--------|--|
| 1 | nő | 12 | AD | - | spasztikus 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 dysfunkció, 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 hyperreflexia | Koponya és gerinc MR: normál; EMG/ENG: enyhe axonális lézió | normál | c.1370C>T het (p.Ala457Val) új mutáció; Polyphen2 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 spasztikus paraplegia | Koponya és gerinc MR: normál; Koponya CT: negatív; VEP: negatív; rutin labor: negatív | normál | c.1413+3_1413+6delAAGT het. ; Netgene 2: splice helyet törölt |

1. táblázat Betegeink tünettana és a talált molekuláris genetikai eltérések.

Irodalomjegyzék:

1. *Boukhris, A., Stevanin G., Feki I., et al.:* Tunisian hereditary spastic paraplegias: clinical variability supported by genetic heterogeneity. *Clin. Genet.*, 2009,75,567-571.
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*, 2009,132,1577-1588.
3. *Filla A, DeMichele G, Marconi R, et al.:* Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. *J. Neurol.*, 1992,239,351-353.
4. *McMongale P., Webb S., Hutchinson M.:* The prevalence of “pure” autosomal dominant hereditary spastic paraparesis in the island of Ireland. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 2002,72,43-46.
5. *Polo A.E., Calleja J., Combarros O., et al.:* Hereditary spastic paraplegias in Cantabria, Spain: An epidemiological and clinical study. *Brain*, 1991,114,855-856.
6. *Fink J.K.:* Hereditary spastic paraplegia: clinic-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. Human. Genet.*, 1998,6,275-282.

8. Reid E., Grayson C., Rubinsztein D.C., et al.: Subclinical cognitive impairment in autosomal dominant “pure” hereditary spastic paraplegia. *J. Med. Genet.* 1999,36,797-798.
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.* 2007,419,158-161.
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.* 2004,11,817-824.
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.* 2008,29,522-531.
13. Brugman F., Scheffer H., Wokke J.H.J., et al.: Paraplegin mutations in apparently sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Neurology*, 2008,71,1500-1505.
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.*, 1999,64,526-532.
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),259-65.
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),112-4.

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)*,1077-85.
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)*,750-5.
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)*,281-4.
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)*,601-9.
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)*,1794-800.
22. *Murphy S., Gorman G., Beetz C., et al.*: Dementia in SPG4 hereditary spastic paraplegia: clinical, genetic, and neuropathologic evidence. *Neurology*, 2009,*73(5)*,378-84.