

Аутосомно-рецессивные спастические параплегии типов 7 и 76

Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, О.П. Рыжкова, Н.А. Демина, И.В. Шаркова, А.В. Поляков

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Введение. В МГНЦ с 2017 г. ведётся первое в России клиничко-молекулярное исследование гетерогенной группы наследственных спастических параплегий (НСП) на основе методов высокопроизводительного экзомного секвенирования MPS (от англ. «massive parallel sequencing» — массовое параллельное секвенирование). Наша группа молекулярно диагностированных случаев НСП включает 122 семьи с 22 генетическими формами. Статья продолжает серию публикаций о результатах этого исследования.

Цель исследования: в группе выявленных НСП определить долю двух аутосомно-рецессивных форм: SPG7 и SPG76 и проанализировать их клиничко-молекулярно-генетические характеристики.

Материалы и методы. Обследованы три неинбредные русские семьи: две с SPG7 (несемейный и семейный случаи), одна с SPG76 (несемейный случай). Молекулярно-генетические методы: технология MPS в виде таргетной панели «спастические параплегии»; секвенирование по Сэнгеру; мультиплексная лигаза-зависимая амплификация (MLPA).

Результаты. SPG7, выявленная в 2 семьях, составила 1,6% всей группы НСП и 8,7% подгруппы аутосомно-рецессивных форм (меньше, чем в ряде исследований). В обеих семьях компаунд-гетерозиготные генотипы включали самую частую мутацию гена SPG7 с.1529C>T (p.Ala510Val); аллельной мутацией в одном случае была делеция 4 экзонов, не описанная ранее, в другом — известная мутация с.228T>C (p.Ile743Thr). При сходном возрасте начала (конец 3-го—4-е десятилетия) симптоматика различалась: в несемейном случае имел место практически «неосложнённый» спастический парапарез, у больных братьев преобладала атаксия; в обеих семьях при МРТ найдена атрофия мозжечка. Случай SPG76 является редким, особенно в неинбредной семье, и первым в Восточной Европе; в мире описаны 28 семей с данной формой параплегии, в основном инбредных. В гене CAPN1 найдены две новые мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.398_399insAGTGGTCCGCGGCC (p.Arg133Glnfs*39) и с.1535G>A (p.Arg512His). Клиническая картина 30-летнего больного была типичной: начало в 20 лет, спастический парапарез и атаксия без изменений МРТ.

Заключение. Спектр аутосомно-рецессивных НСП у российских больных включает как распространённые, так и очень редкие формы, причём выявляемые в неинбредных семьях. Из 5 найденных мутаций генов SPG7 и CAPN1 три ранее не описаны. Наблюдения иллюстрируют тесную взаимосвязь спастических параплегий и атаксий, а также подтверждают важнейшую роль в диагностике НСП технологий MPS и MLPA.

Ключевые слова: наследственные спастические параплегии; SPG7; SPG76; мутации; массовое параллельное секвенирование (MPS); фенотипы; атаксия

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1. ФГБНУ МГНЦ. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Руденская Г.Е.

Для цитирования: Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П., Демина Н.А., Шаркова И.В., Поляков А.В. Аутосомно-рецессивные спастические параплегии типов 7 и 76. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 13–20.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.2

Поступила 03.08.2020 / Принята в печать 19.02.2021

Autosomal recessive spastic paraplegias types 7 and 76

Galina E. Rudenskaya, Varvara A. Kadnikova, Oksana P. Ryzhkova, Nina A. Dyomina, Inna V. Sharkova, Alexander V. Polyakov

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Introduction. Since 2017, the Research Centre for Medical Genetics has been conducting the first clinical and molecular study in Russia of a heterogeneous spastic paraplegia group based on the MPS high throughput sequencing method. Our group of molecularly diagnosed SPGs (types with known genes) includes 122 families with 22 SPG types. This article continues the publication series on the study results.

The study aimed to determine the proportion and analyze the clinical, molecular, and genetic characteristics of two autosomal recessive forms, SPG7 and SPG76, in a group of identified SPGs.

Materials and methods. We assessed three non-inbred Russian families: two with SPG7 (a non-familial and a familial case) and one with SPG76 (a non-familial case). Molecular genetic methods included massive parallel sequencing (MPS) panel for spastic paraplegia, Sanger sequencing, and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

Results. SPG7 was detected in 2 families and accounted for 1.6% of the entire SPG group and 8.7% of the autosomal recessive subgroup (less than in several other studies). The compound heterozygous genotypes in both families included the most frequent mutation in the SPG7 gene, c.1529C>T (p.Ala510Val); the allelic mutation in one case was a 4-exon deletion not previously described, while the other was a known mutation, c.228T>C (p.Ile743Thr). Despite a similar age at onset (end of the 3rd–4th decade), the symptoms were different: ‘uncomplicated’ spastic paraplegia in the non-familial case, while in the affected brothers prevailed ataxia; in both families, brain MRI showed cerebellar atrophy. The SPG76 case is a rare one, especially in a non-inbred family, and the first in Eastern Europe.

*A total of 28 families, mostly inbred, have been described worldwide. Two new mutations were found in the CAPN1 gene in the compound heterozygous state: c.398_399insAGTGGTTCGCGGCC (p. Arg133Glnfs*39) and c.1535G>A (p.Arg512His). Clinical features of the 30-year-old patient were typical, with onset at 20 years of age, spastic paraplegia and ataxia, and without brain MRI abnormalities.*

Conclusion. *The range of autosomal recessive SPGs in Russian patients includes both common and very rare forms occurring in non-inbred families. Of the 5 mutations found in the SPG7 and CAPN1 genes, 3 have not been previously described. Our observations demonstrate the close relationship between spastic paraplegia and ataxia and the significance of MPS and MLPA technologies in the diagnostics of SPG.*

Keywords: *hereditary spastic paraplegia; SPG7; SPG76; mutations; massive parallel sequencing (MPS); phenotypes; ataxia*

Source of funding. The work was conducted as part of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 115522, Russia, Moscow, Moskvorechie str., 1. Research Centre for Medical Genetics. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Rudenskaya G.E.

For citation: Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Demina N.A., Sharkova I.V., Polyakov A.V. [Autosomal recessive spastic paraplegias types 7 and 76]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 13–20. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.2

Received 03.08.2020 / Accepted 19.02.2021

Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП) с известными генами и локусами обозначаются как SPG (Spastic Paraplegia Gene) с нумерацией по хронологии выделения и насчитывают около 80 клинико-генетических форм. Ауто-сомно-доминантные НСП в целом гораздо более часты, чем ауто-сомно-рецессивные, но ауто-сомно-рецессивных форм почти в 3 раза больше, наряду с относительно частыми среди них много очень редких и уникальных. Большинство примыкающих к НСП спастических атаксий также имеют ауто-сомно-рецессивное наследование. В современной диагностике НСП, как и других гетерогенных болезней, ведущую роль играет массовое параллельное секвенирование (MPS: massive parallel sequencing): панельное (направленное на гены определённых групп болезней), клиническое экзомное, полноэкзомное (WES: whole exome sequencing), полногеномное. Новые формы НСП тоже в основном выявляются методами MPS [1, 2].

С 2017 г. в МГНЦ проводятся клинико-молекулярные исследования НСП на основе разработанной в лаборатории ДНК-диагностики таргетной MPS-панели «спастические параплегии», включающей 62 гена НСП и спастических атаксий; несколько случаев диагностированы методом WES. В настоящее время группа молекулярно-диагностированных случаев включает 122 не связанные между собой семьи с 21 генетической формой НСП: ауто-сомно-доминантные — 99 семей/9 форм, ауто-сомно-рецессивные — 23 семьи/12 форм. Ряд наблюдений опубликован [3–9]. Статья, продолжающая серию публикаций, посвящена двум ауто-сомно-рецессивным формам: распространённой SPG7 и очень редкой SPG76. Различаясь по частоте, они имеют клиническое сходство.

Материалы и методы

Материал: 3 русские семьи — две с SPG7 (несемейный случай и семейный с 2 больными сибсами) и семья с SPG76 (несемейный случай). Используются молекулярно-генетические методы: MPS-панель «спастические параплегии»; мультиплексная лигаза-зависимая амплификация — MLPA (поиск крупных перестроек генов, не выявляемых методами MPS, кроме полноэкзомного секвенирования); секвенирование по Сэнгеру (верификация данных MPS). Методы исследования и интерпретации данных MPS описаны нами ранее [3, 10, 11].

Результаты

Результаты

SPG7 (OMIM 602783), обусловленная мутациями в одноимённом гене, диагностирована в 2 семьях, составив 1,7% всей группы НСП и 8,7% подгруппы ауто-сомно-рецессивных форм.

Клиническое наблюдение 7-1. Женщина, 43 лет, из Самары больна с 34 лет, НСП диагностировали почти сразу. Родители и сын здоровы. Жалобы на скованность ног, замедленность, неустойчивость ходьбы с падениями, онемение голеней S>D, расстройства мочеиспускания (с 42 лет), лёгкую «смазанность» речи (с 40 лет). Болезнь прогрессирует, особенно в течение последнего года: начала пользоваться тростью, дома ходит «по стенке». Инвалид II группы, работает (на компьютере). Магнитно-резонансная томография (МРТ): негрубая атрофия мозжечка. Электронейромиография (ЭНМГ) в норме. В неврологическом статусе: умеренная деформация стоп по типу фридрейховских; рефлексы с рук оживлены; коленные рефлексы повышены, поликинетичны, рефлекс Бабинского, брюшные рефлексы снижены, спастическая походка с опорой, негрубо снижена вибрационная чувствительность; поллакиурия, эпизодически недержание мочи; атаксия не выявлена; минимальная дизартрия; интеллект сохранный. При использовании панельного MPS в экзоне 11 гена SPG7 найдена частая мутация c.1529C>T (p.Ala510Val) в гетерозиготном состоянии. Методом MLPA обнаружена аллельная мутация: не описанная ранее делеция экзонов 13–16 гена SPG7. Секвенирование по Сэнгеру не проведено, но диагноз не вызвал сомнений.

Клиническое наблюдение 7-2. В семье из Новгорода больны братья 40 и 33 лет, родители и дети здоровы. Первым в МГНЦ обследован старший брат (пробанд) с подозрением на спиноцеребеллярную атаксию. Считает себя больным с 37 лет, когда заметил напряжение мышц ног, особенно на холоде, трудность начала ходьбы после покоя (феномен «расхаживания»). Появились неустойчивость, трудность бега, прыжков, спуска по лестнице из-за страха

падения. МРТ: умеренная атрофия мозжечка; ЭНМГ: норма. В неврологическом статусе: мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях глаз; форма стоп обычная, мышечный тонус в ногах повышен по пирамидному типу, рефлекс с ног повышены, с расширением зон, рефлекс Бабинского; тремор кистей при статическом напряжении, интенционный тремор при пальце-носовой пробе, неустойчивость в усложнённой пробе Ромберга; асинергия Бабинского, походка спастико-атактическая, без опоры; тазовых расстройств нет. Речь, интеллект сохранены. Анализом ДНК исключили ряд спиноцеребеллярных атаксий. НСП не заподозрили, диагноз не был установлен. Младший брат обратился через год. Болен с 28 лет, клиническая картина сходна с имеющейся у брата, но более выражена, около 2 лет падает при ходьбе без опоры. На этот раз была предположена НСП. При панельном MPS-исследовании найдены две гетерозиготные мутации в гене *SPG7*: указанная выше (у пациентки 7-1) мутация с.1529C>T (p.Ala510Val) в экзоне 11 и описанная ранее мутация с.228T>C (p.Le743Thr) в экзоне 17. При секвенировании по Сэнгеру обе мутации выявлены у пробанда, у родителей найдены мутации в гетерозиготном состоянии: первая у матери, вторая у отца. По сведениям, полученным от пробанда через 2 года: спастичность уменьшилась при лечении баклофеном, но при этом выросла неустойчивость, поэтому пациент планирует отказаться от препарата; ходит без опоры, не падает, бывает тремор рук, тазовые функции в норме; картина повторной МРТ та же. У брата ходьба ухудшилась — ходит с опорой.

Таким образом, в наблюдении 7-1 преобладает спастическая параплегия (хотя есть атрофия мозжечка при МРТ), тогда как в наблюдении 7-2 оба брата имеют фенотип спастической атаксии с преобладанием нарушений координации (особенно у старшего). В обеих семьях одной из аллельных мутаций является частая мутация *SPG7* с.1529C>T (p.Ala510Val). Аллельной мутацией в наблюдении 7-1 оказалась крупная делеция, обнаружение которой потребовало ДНК-анализ методом MLPA.

Для обеих семей была важен благоприятный генетический прогноз для детей.

SPG76 (OMIM 616907), связанная с мутациями гена *CAPN1* в локусе 11q3.1, представлена в нашей группе одним несемейным случаем.

Клиническое наблюдение. Мужчина, 30 лет, из Нижегородской области. Родители и брат здоровы; не женат. Болен с 20 лет, когда появились трудности ходьбы: напряжение ног, неустойчивость, невозможность бега. Болезнь прогрессирует, присоединилось напряжение рук, трудно нести тяжести, спускаться по лестнице. МРТ головного и спинного мозга без значимых изменений. В неврологическом статусе: форма стоп обычная, мышечный тонус в руках и ногах повышен по пирамидному типу, гиперрефлексия с расширением рефлекторных зон, патологические стопные и кистевые знаки, клонус стоп; неустойчивость в пробе Ромберга, легкая дисметрия и интенционный тремор при координаторных пробах, с трудом стоит на носках и пятках, походка спастико-атактическая с преобладанием спастичности, без опоры; дистальная гиперестезия; тазовые функции не нарушены; легкая дизартрия; интеллект сохранен; имеет инвалидность, но работает. При панельном MPS найдены две новые гетерозиготные мута-

ции в гене *CAPN1*: с.398_399insAGTGGTCCGCGCGGCC (p.Arg133Glnfs*39) в экзоне 4 и с.1535G>A(p.Arg512His) в экзоне 13. При семейной верификации по Сэнгеру подтверждены обе мутации у больного, гетерозиготное носительство мутации в экзоне 4 выявлено у отца, мутации в экзоне 13 — у матери и брата. Клиническая картина соответствует диагнозу SPG76.

Обсуждение

Вклад SPG7 в нашу группу меньше, чем во многих других аналогичных исследованиях. В среднем она считается второй по частоте аутосомно-рецессивной формой после SPG11. В Канаде на долю SPG7 пришлось 8% молекулярно верифицированных случаев [12], в Венгрии и Тоскане она заняла 2-е место после SPG4 в общей структуре НСП и первое среди аутосомно-рецессивных форм [13, 14]. В группе 519 немецких семей с НСП SPG7 составила 4,8%, став самой частой аутосомно-рецессивной формой НСП [15], в голландской выборке из почти 800 больных — 7,5% [16], в испанской выборке из 285 больных — 4% всех случаев и 9% семейных аутосомно-рецессивных случаев [17]. Среди «осложнённых» аутосомно-рецессивных форм SPG7 составила 5% (2-е место после SP11) [18].

Ген *SPG7* кодирует белок параплегин — митохондриальную металлопротеазу, что позволяет отнести SPG7 к митохондриальным болезням с ядерным наследованием. Зарегистрировано более 100 мутаций, значимый вклад вносят крупные делеции (пример — наше наблюдение 7-1), описаны также крупные дупликации. Самой частой является миссенс-мутация с.1529C>T (p.Ala510Val) — одна из аллельных мутаций в наших наблюдениях. В 1998 г. она была описана как патогенный полиморфный вариант, поскольку в британских исследованиях встретилась с высокой частотой в контроле, но позже была доказана её патогенность и высокая частота [17, 19–27]. В Великобритании это самая частая мутация из вызывающих нейродегенерацию взрослых, при её наличии возможны низкая пенетрантность и нетяжёлое течение болезни [20], а в гомозиготном состоянии она сочетается с более поздним началом и меньшей тяжестью, чем в компаунд-гетерозиготе с другими мутациями [27, 28]; наши случаи с компаунд-гетерозиготностью по с.1529C>T являются среднетяжёлыми.

В последние годы с развитием MPS появляется все больше наблюдений SPG7 с преобладающей атаксией (фенотип спастической атаксии) и даже «чистой» атаксией [16, 18, 20–24, 27, 30–38]. При традиционных методах ДНК-анализа эти случаи имели мало шансов быть выявленными: ген *SPG7* не входил в алгоритм ДНК-диагностики атаксий. Так, оказалось, что мутации *SPG7* обуславливают значительную часть случаев спастической атаксии в Квебеке [23]. Сходные данные были получены в английском исследовании [22]. Атаксия, хотя не «чистая», была первым и ведущим симптомом у больных, так что предшествующая диагностика шла по линии атаксий (как у старшего больного в наблюдении 7-2). Отчасти этим можно объяснить «нехватку» SPG7 в нашей группе: фенотип спастической или «чистой» атаксии при SPG7 ещё мало известен, такие случаи могли не распознать как НСП, и больных не направили на соответствующее панельное MPS.

Таким образом, мутации *SPG7* в большей степени связаны с мозжечковыми атаксиями, чем с НСП, поэтому ряд ав-

торов считают обозначение гена как *SPG7* лишь историческим [1, 36]. Однако фенотип «неосложнённой» НСП занимает своё место.

Атрофия мозжечка при МРТ (преимущественно червя) — очень частый признак, но выражена в основном умеренно [27], как у двух наших больных. Иногда находят атрофию коры. В отличие от ряда других *SPG*, поражение мозолистого тела и белого вещества нетипичны и описаны лишь в единичных случаях [27, 30, 40].

Конечно, два наших наблюдения не отражают весь клинический спектр *SPG7*. Не столь частый, но характерный симптом — прогрессирующая наружная офтальмоплегия РЕО, типичная для многих митохондриальных болезней [18, 19, 21, 23, 24, 31, 33].

Митохондриальную природу *SPG7* отражают и данные мышечной биопсии: множественные делеции митохондриальной ДНК, недостаточность комплексов дыхательной цепи I, III и IV [21]. Описаны миопатия (тоже иллюстрирующая принадлежность *SPG7* к митохондриальной патологии), амиотрофия, нейропатия, дисфагия, вертикальный офтальмопарез, спастическая кривошея [16, 17, 21, 25]. Довольно частым является сопутствующий паркинсонизм (например, у 21% в группе 35 больных [26]), редкий симптом — атрофия зрительных нервов [16, 18, 19]. Интеллект чаще не страдает, но нередки негрубые нарушения определённых мнестических функций, механизмы которых выявляются комплексом инструментальных и функциональных исследований [41]; описаны и более явные когнитивные нарушения вплоть до выраженной деменции, значительные личностные изменения [25, 40].

Есть единичные описания аутосомно-доминантного наследования *SPG7* [17, 18], однако они не вполне убедительны: аутосомно-рецессивное наследование может маскироваться глубинными интронными мутациями, выявляемыми только полногеномным секвенированием [42].

SPG7 не имеет аллельных фенотипов, но есть данные, что гетерозиготное носительство мутаций *SPG7* предрасполагает к развитию бокового амиотрофического склероза, причём имеющего клинические особенности [43].

В отличие от *SPG7*, *SPG76* — одна из самых редких и малоизвестных форм НСП. Её история началась с атаксии. На основании экспериментальной модели спиноцеребеллярной атаксии у собак было высказано предположение, что мутации *CAPN1* могут вызывать атаксию у человека [44]. Одним из первых наблюдений стала инбредная семья из Бангладеш: у двух больных двоюродных сестёр была найдена гомозиготная мутация с.337+1G>A, в клинической картине имели место прогрессирующие атаксия, спастический парез, дисфагия, легкая когнитивная недостаточность, при МРТ — негрубая атрофия мозжечка [45]. Сходные наблюдения *SPG76* были сделаны в тунисской, итальянской, франко-испанской, марокканских и других семьях [45, 46]. В общей сложности описаны 28 не связанных между собой семей разного этнического происхождения [46–58]. Наше наблюдение *SPG76* является редким, в Восточной Европе это первое описание.

Зарегистрировано около 30 мутаций *CAPN1*: преобладают миссенс-мутации (как одна из мутаций нашего больного)

и нонсенс-мутации, известны мутации со сдвигом рамки считывания (аллельная мутация в нашем наблюдении), мутации сайта сплайсинга, небольшие делеции; крупные перестройки гена не зарегистрированы. Частых мутаций нет, но некоторые описаны неоднократно, например, мутация с.1176G>A (p.Trp392*) найдена в турецкой семье [51] и нескольких бразильских [59, 60].

Типично начало на 3-м десятилетии (у нашего больного — в 20 лет), с вариабельностью от врождённого [47] до конца 4-го десятилетия [52], описана манифестация в подростковом возрасте [49, 51], в середине 4-го десятилетия [54, 58], но эти случаи немногочисленны. Внутрисемейно возраст начала обычно существенно не различается за редкими исключениями: 20 и 35 лет у сибсов в бразильской семье [58]. Ведущий симптом по определению — спастический парез, часто с деформацией стоп (около 1/3 случаев). Более чем в половине случаев (чаще, чем при ряде *SPG*) пирамидное поражение распространяется на руки (как у нашего больного), хотя значимый верхний парез наблюдается редко [49]. Нарушения тазовых функций описаны [45, 46, 52, 59], но нечасты, даже при длительном течении.

Фенотип *SPG76* может быть «неосложнённым» или «осложнённым» (чаще). Основной сопутствующий симптом при «осложнённой» *SPG76* — атаксия (около 70%), частый признак — лёгкая или умеренная дизартрия. Редкие симптомы — нейропатия, глазодвигательные нарушения, в частности медленные саккады [45, 50, 57, 60], негрубая экстрапирамидная симптоматика [45, 60]. Двигательные расстройства чаще прогрессируют относительно медленно, но на 5-м десятилетии большинство больных ходят с опорой или утрачивают ходьбу; в части случаев инвалидизация наступает раньше. В одной итальянской семье описано практически врождённое начало у пациента мужского пола, состояние которого к 16 годам стабилизировалось. При *MPS* выявили 3 ранее не описанные гетерозиготные мутации *CAPN1*: с.221G>A (p.Gly74Asp), с.911C>T (p.Thr304Met) и с.1418G>T (p.Arg473Leu); при верификации по Сэнгеру гетерозиготная мутация с.911C>T найдена у матери, две другие в *cis*-положении — у здорового отца. Авторы предполагают патогенетическую роль всех 3 мутаций [47]. Таким образом, *SPG76* надо учитывать и при ранней «неосложнённой» НСП, даже лёгкой (хотя в данном случае не исключено более позднее прогрессирование).

МРТ может быть нормальной [45, 47, 51–54, 60], в некоторых случаях даже при наличии атаксии (как у нашего больного), либо выявляет ту или иную степень атрофии мозжечка [49, 50, 56, 57], иногда также белого вещества [45], в единичных случаях — корковую атрофию [59]. У кореянки с «осложнённым» фенотипом, заболевшей в 19 лет и уже с 30 лет передвигавшейся в кресле, МРТ обнаружила понтоцеребеллярную атрофию [57].

Учитывая разнообразие фенотипов, некоторые авторы предлагают обозначить болезнь как *CAPN1*-связанную нейродегенерацию [50, 53].

Заключение

Как видно по приведённым данным, *SPG7* и *SPG76*, кардинально различающиеся по частоте и в меньшей

степени по возрасту начала (несколько более ранний при SPG76), имеют ряд общих признаков, основным из которых является частая сопутствующая атаксия. SPG76 — ещё одна форма, демонстрирующая отсутствие чёткой грани между атаксиями и спастическими параплегиями. Всего же спектр «атаксия—спастичность» насчитывает около 70 генетических форм, в основном аутосомно-рецессивных [1, 34, 36, 38, 49]. Самый яркий пример этого континуума — спастическая атаксия, в частности, форма Шарлевуа—Сагенэ (ARSACS), подтверждённая нами в 2 семьях [7]. Атаксия разной степени наблюдалась в нашей группе при ряде форм: SPG5 [5], SPG15, SPG11, SPG4 [4].

Список источников

- Galatolo D., Tessa A., Filla A., Santorelli F.M. Clinical application of next generation sequencing in hereditary spinocerebellar ataxia: increasing the diagnostic yield and broadening the ataxia-spasticity spectrum. A retrospective analysis. *Neurogenetics*. 2018; 19(1): 1–8. DOI: 10.1007/s10048-017-0532-6. PMID: 28209898.
- Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(4): 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684
- Kadnikova V., Rudenskaya G., Stepanova A. et al. Mutational spectrum of *SPAST* (SPG4) and *ATL1* (SPG3A) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci. Rep*. 2019; 9(1): 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Сидорова О.П. и др. Наследственная спастическая параплегия 4-го типа (SPG4) у российских больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 11: 11–20. DOI: 10.17116/jnevro201911911111. PMID: 31851166.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Чухрова А.Л. и др. Редкие аутосомно-рецессивные спастические параплегии. *Медицинская генетика*. 2019; 11: 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-3-35.
- Chukhrova A.L., Akimova I.A., Shchagina O.A. et al. A new case of infantile-onset hereditary spastic paraplegia with complicated phenotype (SPG61) in a consanguineous Russian family. *Eur J Neurol*. 2019; 26(5): e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Спастическая атаксия Шарлевуа—Сагенэ (ARSACS): первое российское наблюдение и обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(2): 85–91. DOI: 10.17116/jnevro202012002185. PMID: 32307416.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Биц К. и др. Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа (SPG3). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 16(1): 44–54. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. et al. KIF1A-related autosomal dominant spastic paraplegias (SPG30) in Russian families. *BMC Neurology*. 2020; 20(1): 290. DOI: 10.1186/s12883-020-01872-4. PMID: 32746806.
- Шагина О.А., Тверская С.М., Кадникова В.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика периодической болезни. *Медицинская генетика*. 2006; 10: 29–32.
- Рыжкова О.П., Кардымов О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). (Редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019; 18(8): 3–23.
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet*. 2016; 3(1): DOI: 10.1212/NXG.0000000000000122. PMID: 27957547.
- Balicza P., Grosz Z., Gonzalez M.A. et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary an analysis of 58 probands. *J Neurol Sci*. 2016; 364: 116–121. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.018. PMID: 27084228.
- Orsucci D., Petrucci L., Ienco E.C. et al. Hereditary spastic paraparesis in adults. A clinical and genetic perspective from Tuscany. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 120: 14–19. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.02.002. PMID: 24731568.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016; 79(4): 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- van Gassen K.L., van der Heijden C.D., de Bot S.T. et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2994–3004. DOI: 10.1093/brain/awt224. PMID: 22964162.
- Sánchez-Ferrero E., Coto E., Beetz C. et al. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin Genet*. 2013; 83(3): 257–262. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01896.x. PMID: 22571692.

Примеров «осложнённых» НСП с атаксией и, напротив, атаксией с пирамидными симптомами (иногда начальными признаками болезни) множество. Сочетание пирамидного и мозжечкового синдромов характерно для ряда нейрометаболических болезней, в том числе с аутосомно-рецессивным наследованием: лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в ЦНС, церебросухожильного ксантоматоза и др. [61]. Методы MPS дают уникальные возможности диагностики редких, частично сходных между собой болезней, но надо помнить об ограничениях методов и нередких трудностях трактовки данных [11].

References

- Galatolo D., Tessa A., Filla A., Santorelli F.M. Clinical application of next generation sequencing in hereditary spinocerebellar ataxia: increasing the diagnostic yield and broadening the ataxia-spasticity spectrum. A retrospective analysis. *Neurogenetics*. 2018; 19(1): 1–8. DOI: 10.1007/s10048-017-0532-6. PMID: 28209898.
- Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(4): 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684
- Kadnikova V., Rudenskaya G., Stepanova A. et al. Mutational spectrum of *SPAST* (SPG4) and *ATL1* (SPG3A) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci. Rep*. 2019; 9(1): 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Sidorova O.P. et al. Hereditary spastic paraplegia type 4 in Russian patients. *Zhurn. Nevrologii i Psikhiiatrii im S.S. Korsakova*. 2019; 11: 11–20. DOI: 10.17116/jnevro201911911111. PMID: 31851166. (In Russ.)
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Chukhrova A.L. et al. Rare autosomal recessive spastic paraplegias. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 11: 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-3-35. (In Russ.)
- Chukhrova A.L., Akimova I.A., Shchagina O.A. et al. A new case of infantile-onset hereditary spastic paraplegia with complicated phenotype (SPG61) in a consanguineous Russian family. *Eur J Neurol*. 2019; 26(5): e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. Spastic ataxia of Charlevoix—Saguenay (ARSACS): first Russian case and review. *Zh Nevrolol Psikhiiatr im S.S. Korsakova*. 2020; 120(2): 85–91. DOI: 10.17116/jnevro202012002185. PMID: 32307416. (In Russ.)
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Beetz C. et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of the hereditary spastic paraplegia type 3 (SPG3). *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noy nevrologii* 2020; 1: 44–54. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5. (In Russ.)
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. et al. KIF1A-related autosomal dominant spastic paraplegias (SPG30) in Russian families. *BMC Neurology*. 2020; 20(1): 290. DOI: 10.1186/s12883-020-01872-4. PMID: 32746806.
- Schagina O.A., Tverskaya S.M., Kadnikova V.A., Polyakov A.V. DNA diagnostics of periodic disease. *Meditsinskaya genetika*. 2006; 10: 29–32. (In Russ.)
- Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of data on human DNA sequencing obtained by methods of massive parallel sequencing (MPS) (Ed.2018, version 2). *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18(8): 3–23. (In Russ.)
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet*. 2016; 3(1): DOI: 10.1212/NXG.0000000000000122. PMID: 27957547.
- Balicza P., Grosz Z., Gonzalez M.A. et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary an analysis of 58 probands. *J Neurol Sci*. 2016; 364: 116–121. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.018. PMID: 27084228.
- Orsucci D., Petrucci L., Ienco E.C. et al. Hereditary spastic paraparesis in adults. A clinical and genetic perspective from Tuscany. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 120: 14–19. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.02.002. PMID: 24731568.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016; 79(4): 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- van Gassen K.L., van der Heijden C.D., de Bot S.T. et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2994–3004. DOI: 10.1093/brain/awt224. PMID: 22964162.
- Sánchez-Ferrero E., Coto E., Beetz C. et al. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin Genet*. 2013; 83(3): 257–262. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01896.x. PMID: 22571692.

18. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016; 139(Pt 7): 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27227339.
19. Klebe S., Depienne C., Gerber S. et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2980–2993. DOI: 10.1093/brain/aww240. PMID: 23065789.
20. Roxburgh R.H., Marquis-Nicholson R., Ashton F. et al. The p.Ala510Val mutation in the *SPG7* (paraplegin) gene is the most common mutation causing adult onset neurogenetic disease in patients of British ancestry. *J Neurol*. 2013; 260(5): 1286–1294. DOI: 10.1007/s00415-012-6792-z. PMID: 23269439.
21. Wedding I.M., Koht J., Tran G.T. et al. Spastic paraplegia type 7 is associated with multiple mitochondrial DNA deletions. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86340. DOI: 10.1371/journal.pone.0086340. PMID: 2446603.
22. Pfeffer G., Pyle A., Griffin H. et al. *SPG7* mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. 2015; 84(11): 1174–1176. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001369. PMID: 25681447.
23. Choquet K., Tetreault M., Yang S. et al. *SPG7* mutations explain a significant proportion of French Canadian spastic ataxia cases. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(7): 1016–1021. DOI: 10.1038/ejhg.2015.240. PMID: 26626314.
24. Rydning S.L., Wedding I.M., Koht J. et al. A founder mutation p.H701P identified as a major cause of SPG7 in Norway. *Eur J Neurol*. 2016; 23(4): 763–771. DOI: 10.1111/ene.12937. PMID: 26756429.
25. Zhang L., McFarland K.N., Subramony S.H. et al. *SPG7* and impaired emotional communication. *Cerebellum*. 2017; 16(2): 595–598. DOI: 10.1007/s12311-016-0818-5. PMID: 27557734.
26. De la Casa-Fages B., Fernández-Eulate G., Gamez J. et al. Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: expanding the spectrum of mitochondrial parkinsonism. *Mov Disord*. 2019; 34(10): 1547–1561. DOI: 10.1002/mds.27812. PMID: 31433872.
27. Hewamadduma H.A., Hoggard N., O'Malley R. et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with *SPG7* mutations. *Neurol Genet*. 2018; 4(6): e279. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000279. PMID: 30533525.
28. Mancini C., Giorgio E., Rubegni A. et al. Prevalence and phenotype of the c.1529C>T *SPG7* variant in adult-onset cerebellar ataxia in Italy. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 80–86. DOI: 10.1111/ene.13768. PMID: 30098094.
29. Casari G., Marconi R., Adam M.P. et al. Spastic paraplegia 7. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1107>. PMID: 20301286.
30. Yoon G., Baskin B., Tarnopolsky M. et al. Autosomal recessive hereditary spastic paraplegia — clinical and genetic characteristics of a well-defined cohort. *Neurogenetics*. 2013; 14: 181–188. DOI: 10.1007/s10048-013-0366-9. PMID: 23733235.
31. Pfeffer G., Gorman G.S., Griffin H. et al. Mutations in the *SPG7* gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain*. 2014; 137(Pt 5): 1323–1336. DOI: 10.1093/brain/awu060. PMID: 24727571.
32. Yahikozawa H., Yoshida K., Sato S. et al. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Var*. 2015; 2: 15012. DOI: 10.1038/hgv.2015.12. PMID: 27081526.
33. Thal D.R., Züchner S., Gierer S. et al. Abnormal paraplegin expression in swollen neurites, τ - and α -synuclein pathology in a case of hereditary spastic paraplegia SPG7 with an Ala510Val mutation. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(10): 25050–25066. DOI: 10.3390/ijms161025050. PMID: 26506339.
34. van de Warrenburg B.P., Schouten M.I., de Bot S.T. et al. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(10): 1460–1466. DOI: 10.1038/ejhg.2016.42. PMID: 27165006.
35. Bhattacharjee S., Beauchamp N., Murray B.E., Lynch T. Case series of autosomal recessive hereditary spastic paraparesis with novel mutation in SPG7 gene. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017; 22(4): 303–307. DOI: 10.17712/nsj.2017.4.20170253. PMID: 29057857.
36. Synofzik M., Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017; 32(3): 332–345. DOI: 10.1002/mds.26944. PMID: 28195350.
37. Coarelli G., Schüle R., van de Warrenburg B. et al. Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with *SPG7* *Neurology* 2019; 92(23): e2679–e2690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007606. PMID: 31068484.
38. Нужный Е.П. Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.
39. Martinuzzi A., Montanaro D., Vavla M. et al. Clinical and paraclinical indicators of motor system impairment in hereditary spastic paraplegia: a pilot study. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153283. DOI: 10.1371/journal.pone.0153283. PMID: 27077743.
40. Mahoney C.J., Dharmadasa T., Huynh W. et al. A novel phenotype of hereditary spastic paraplegia type 7 associated with a compound heterozygous mutation in paraplegin. *Muscle Nerve*. 2020; 62(1): E44–E45. DOI: 10.1002/mus.26882. PMID: 32270516.
41. Lupo M., Olivito G., Clausi S. et al. Cerebello-cortical alterations linked to cognitive and social problems in patients with spastic paraplegia type 7: a preliminary study. *Front Neurol*. 2020; 11: 82. DOI: 10.3389/fneur.2020.00082. eCollection 2020. PMID: 32161564.
18. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016; 139(Pt 7): 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27227339.
19. Klebe S., Depienne C., Gerber S. et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2980–2993. DOI: 10.1093/brain/aww240. PMID: 23065789.
20. Roxburgh R.H., Marquis-Nicholson R., Ashton F. et al. The p.Ala510Val mutation in the *SPG7* (paraplegin) gene is the most common mutation causing adult onset neurogenetic disease in patients of British ancestry. *J Neurol*. 2013; 260(5): 1286–1294. DOI: 10.1007/s00415-012-6792-z. PMID: 23269439.
21. Wedding I.M., Koht J., Tran G.T. et al. Spastic paraplegia type 7 is associated with multiple mitochondrial DNA deletions. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86340. DOI: 10.1371/journal.pone.0086340. PMID: 2446603.
22. Pfeffer G., Pyle A., Griffin H. et al. *SPG7* mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. 2015; 84(11): 1174–1176. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001369. PMID: 25681447.
23. Choquet K., Tetreault M., Yang S. et al. *SPG7* mutations explain a significant proportion of French Canadian spastic ataxia cases. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(7): 1016–1021. DOI: 10.1038/ejhg.2015.240. PMID: 26626314.
24. Rydning S.L., Wedding I.M., Koht J. et al. A founder mutation p.H701P identified as a major cause of SPG7 in Norway. *Eur J Neurol*. 2016; 23(4): 763–771. DOI: 10.1111/ene.12937. PMID: 26756429.
25. Zhang L., McFarland K.N., Subramony S.H. et al. *SPG7* and impaired emotional communication. *Cerebellum*. 2017; 16(2): 595–598. DOI: 10.1007/s12311-016-0818-5. PMID: 27557734.
26. De la Casa-Fages B., Fernández-Eulate G., Gamez J. et al. Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: expanding the spectrum of mitochondrial parkinsonism. *Mov Disord*. 2019; 34(10): 1547–1561. DOI: 10.1002/mds.27812. PMID: 31433872.
27. Hewamadduma H.A., Hoggard N., O'Malley R. et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with *SPG7* mutations. *Neurol Genet*. 2018; 4(6): e279. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000279. PMID: 30533525.
28. Mancini C., Giorgio E., Rubegni A. et al. Prevalence and phenotype of the c.1529C>T *SPG7* variant in adult-onset cerebellar ataxia in Italy. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 80–86. DOI: 10.1111/ene.13768. PMID: 30098094.
29. Casari G., Marconi R., Adam M.P. et al. Spastic paraplegia 7. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1107>. PMID: 20301286.
30. Yoon G., Baskin B., Tarnopolsky M. et al. Autosomal recessive hereditary spastic paraplegia — clinical and genetic characteristics of a well-defined cohort. *Neurogenetics*. 2013; 14: 181–188. DOI: 10.1007/s10048-013-0366-9. PMID: 23733235.
31. Pfeffer G., Gorman G.S., Griffin H. et al. Mutations in the *SPG7* gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain*. 2014; 137(Pt 5): 1323–1336. DOI: 10.1093/brain/awu060. PMID: 24727571.
32. Yahikozawa H., Yoshida K., Sato S. et al. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Var*. 2015; 2: 15012. DOI: 10.1038/hgv.2015.12. PMID: 27081526.
33. Thal D.R., Züchner S., Gierer S. et al. Abnormal paraplegin expression in swollen neurites, τ - and α -synuclein pathology in a case of hereditary spastic paraplegia SPG7 with an Ala510Val mutation. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(10): 25050–25066. DOI: 10.3390/ijms161025050. PMID: 26506339.
34. van de Warrenburg B.P., Schouten M.I., de Bot S.T. et al. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(10): 1460–1466. DOI: 10.1038/ejhg.2016.42. PMID: 27165006.
35. Bhattacharjee S., Beauchamp N., Murray B.E., Lynch T. Case series of autosomal recessive hereditary spastic paraparesis with novel mutation in SPG7 gene. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017; 22(4): 303–307. DOI: 10.17712/nsj.2017.4.20170253. PMID: 29057857.
36. Synofzik M., Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017; 32(3): 332–345. DOI: 10.1002/mds.26944. PMID: 28195350.
37. Coarelli G., Schüle R., van de Warrenburg B. et al. Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with *SPG7* *Neurology* 2019; 92(23): e2679–e2690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007606. PMID: 31068484.
38. Nuzhny E.P. [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive ataxias in adult patients: PhD Thesis]. Moscow, 2019. (In Russ).
39. Martinuzzi A., Montanaro D., Vavla M. et al. Clinical and paraclinical indicators of motor system impairment in hereditary spastic paraplegia: a pilot study. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153283. DOI: 10.1371/journal.pone.0153283. PMID: 27077743.
40. Mahoney C.J., Dharmadasa T., Huynh W. et al. A novel phenotype of hereditary spastic paraplegia type 7 associated with a compound heterozygous mutation in paraplegin. *Muscle Nerve*. 2020; 62(1): E44–E45. DOI: 10.1002/mus.26882. PMID: 32270516.
41. Lupo M., Olivito G., Clausi S. et al. Cerebello-cortical alterations linked to cognitive and social problems in patients with spastic paraplegia type 7: a preliminary study. *Front Neurol*. 2020; 11: 82. DOI: 10.3389/fneur.2020.00082. eCollection 2020. PMID: 32161564.

42. Verdura E., Schlüter A., Fernández-Eulate G. et al. A deep intronic splice variant advises reexamination of presumably dominant SPG7 cases. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(1): 105–111. DOI: 10.1002/acn3.50967. PMID: 31854126.
43. Osmanovic A., Widjaja M., Förster A. et al. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. *J Neurol.* 2020; 267(9): 2732–2743. DOI: 10.1007/s00415-020-09861-w. PMID: 32447552.
44. Forman O.P., De Risio L., Mellersh C.S. Missense mutation in CAPN1 is associated with spinocerebellar ataxia in the Parson Russell Terrier dog breed. *PLoS One.* 2013; 8: e64627. DOI: 10.1371/journal.pone.0064627. PMID: 23741357.
45. Wang Y., Hersheshon J., Lopez D. et al. Defects in the CAPN1 gene result in alterations in cerebellar development and cerebellar ataxia in mice and humans. *Cell Rep.* 2016; 16(1): 79–91. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.044. PMID: 27320912.
46. Gan-Or Z., Bouslam N., Birouk N. et al. Mutations in CAPN1 cause autosomal-recessive hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2016; 98(5): 1038–1046. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.04.002. PMID: 27153400.
47. Travaglini L., Bellacchio E., Aiello C. et al. Expanding the clinical phenotype of CAPN1-associated mutations: a new case with congenital-onset pure spastic paraplegia. *J Neurol Sci.* 2017; 378: 210–212. DOI: 10.1016/j.jns.2017.05.014. PMID: 28566166.
48. Cotti Piccinelli S., Bassi M., Citterio A. et al. A novel CAPN1 mutation causes a pure hereditary spastic paraplegia in an Italian family. *Front Neurol* 2019; 10: 580. DOI: 10.3389/fneur.2019.00580. PMID: 31231303.
49. Lambe J., Monaghan B., Munteanu T., Redmond J. CAPN1 mutations broadening the hereditary spastic paraplegia/spinocerebellar ataxia phenotype. *Pract Neurol.* 2018; 18(5): 369–372. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001842. PMID: 29678961.
50. Tadic V., Klein C., Hinrichs F. et al. CAPN1 mutations are associated with a syndrome of combined spasticity and ataxia. *J Neurol.* 2017; 264(5): 1008–1010. DOI: 10.1007/s00415-017-8464-5. PMID: 28321562.
51. Kocoglu C., Gundogdu A., Kocaman G. et al. Homozygous CAPN1 mutations causing a spastic-ataxia phenotype in 2 families. *Neurol Genet.* 2018; 4(1): e218. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000218. PMID: 29379883.
52. Shetty A., Ashtiani S., Gan-Or Z. et al. CAPN1 mutations: expanding the CAPN1-related phenotype: from hereditary spastic paraparesis to spastic ataxia. *Eur J Med Genet.* 2019; 62(12): 103605. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.12.010. PMID: 30572172.
53. Bidgoli M., Javanparast L., Rohani M. et al. CAPN1 and hereditary spastic paraplegia: a novel variant in an Iranian family and overview of the genotype-phenotype correlation. *Int J Neurosci.* 2020 May 13; 1–13. DOI: 10.1080/00207454.2020.1763344. PMID: 32352326.
54. Peng F., Sun Y.M., Quan C. et al. Two novel homozygous mutations of CAPN1 in Chinese patients with hereditary spastic paraplegia and literatures review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 83. DOI: 10.1186/s13023-019-1053-1. PMID: 31023339.
55. Chen Y., Cen Z., Zheng X. et al. A novel homozygous CAPN1 pathogenic variant in a Chinese patient with pure hereditary spastic paraplegia. 2019; 15(2): 271–272. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.2.271. PMID: 30938113.
56. Xia Z.C., Liu Z.H., Zhou X.X. et al. Mutation analysis of CAPN1 in Chinese populations with spastic paraplegia and related neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116691. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116691. PMID: 31982778.
57. Kim A., Kumar K., Davis R. et al. Increased diagnostic yield of spastic paraplegia with or without cerebellar ataxia through whole-genome sequencing. *Cerebellum.* 2019; 8(4):781–790. DOI: 10.1007/s12311-019-01038-0. PMID: 31104286.
58. Melo U.S., Freua F., Lynch D.S. et al. Clinical aspects of hereditary spastic paraplegia 76 and novel CAPN1 mutations. *Clin Genet.* 2018; 94(5): 482–483. DOI: 10.1111/cge.13428. PMID: 30198554.
59. Souza P., Badia B., Farias I. et al. An extremely rare hereditary spastic paraplegia with a new expanding complicated phenotype. *Rev Neurol (Paris).* 2019; 175(9): 572–574. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.01.397. PMID: 31147273.
60. Garcia-Berlanga J.E., Moscovich M., Palacios J.I. et al. CAPN1 variants as cause of hereditary spastic paraplegia type 76. *Case Rep Neurol Med* 2019; 7615605. DOI: 10.1155/2019/7615605. PMID: 31355030.
61. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 383 с.
42. Verdura E., Schlüter A., Fernández-Eulate G. et al. A deep intronic splice variant advises reexamination of presumably dominant SPG7 cases. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(1): 105–111. DOI: 10.1002/acn3.50967. PMID: 31854126.
43. Osmanovic A., Widjaja M., Förster A. et al. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. *J Neurol.* 2020; 267(9): 2732–2743. DOI: 10.1007/s00415-020-09861-w. PMID: 32447552.
44. Forman O.P., De Risio L., Mellersh C.S. Missense mutation in CAPN1 is associated with spinocerebellar ataxia in the Parson Russell Terrier dog breed. *PLoS One.* 2013; 8: e64627. DOI: 10.1371/journal.pone.0064627. PMID: 23741357.
45. Wang Y., Hersheshon J., Lopez D. et al. Defects in the CAPN1 gene result in alterations in cerebellar development and cerebellar ataxia in mice and humans. *Cell Rep.* 2016; 16(1): 79–91. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.044. PMID: 27320912.
46. Gan-Or Z., Bouslam N., Birouk N. et al. Mutations in CAPN1 cause autosomal-recessive hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2016; 98(5): 1038–1046. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.04.002. PMID: 27153400.
47. Travaglini L., Bellacchio E., Aiello C. et al. Expanding the clinical phenotype of CAPN1-associated mutations: a new case with congenital-onset pure spastic paraplegia. *J Neurol Sci.* 2017; 378: 210–212. DOI: 10.1016/j.jns.2017.05.014. PMID: 28566166.
48. Cotti Piccinelli S., Bassi M., Citterio A. et al. A novel CAPN1 mutation causes a pure hereditary spastic paraplegia in an Italian family. *Front Neurol* 2019; 10: 580. DOI: 10.3389/fneur.2019.00580. PMID: 31231303.
49. Lambe J., Monaghan B., Munteanu T., Redmond J. CAPN1 mutations broadening the hereditary spastic paraplegia/spinocerebellar ataxia phenotype. *Pract Neurol.* 2018; 18(5): 369–372. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001842. PMID: 29678961.
50. Tadic V., Klein C., Hinrichs F. et al. CAPN1 mutations are associated with a syndrome of combined spasticity and ataxia. *J Neurol.* 2017; 264(5): 1008–1010. DOI: 10.1007/s00415-017-8464-5. PMID: 28321562.
51. Kocoglu C., Gundogdu A., Kocaman G. et al. Homozygous CAPN1 mutations causing a spastic-ataxia phenotype in 2 families. *Neurol Genet.* 2018; 4(1): e218. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000218. PMID: 29379883.
52. Shetty A., Ashtiani S., Gan-Or Z. et al. CAPN1 mutations: expanding the CAPN1-related phenotype: from hereditary spastic paraparesis to spastic ataxia. *Eur J Med Genet.* 2019; 62(12): 103605. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.12.010. PMID: 30572172.
53. Bidgoli M., Javanparast L., Rohani M. et al. CAPN1 and hereditary spastic paraplegia: a novel variant in an Iranian family and overview of the genotype-phenotype correlation. *Int J Neurosci.* 2020 May 13; 1–13. DOI: 10.1080/00207454.2020.1763344. PMID: 32352326.
54. Peng F., Sun Y.M., Quan C. et al. Two novel homozygous mutations of CAPN1 in Chinese patients with hereditary spastic paraplegia and literatures review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 83. DOI: 10.1186/s13023-019-1053-1. PMID: 31023339.
55. Chen Y., Cen Z., Zheng X. et al. A novel homozygous CAPN1 pathogenic variant in a Chinese patient with pure hereditary spastic paraplegia. 2019; 15(2): 271–272. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.2.271. PMID: 30938113.
56. Xia Z.C., Liu Z.H., Zhou X.X. et al. Mutation analysis of CAPN1 in Chinese populations with spastic paraplegia and related neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116691. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116691. PMID: 31982778.
57. Kim A., Kumar K., Davis R. et al. Increased diagnostic yield of spastic paraplegia with or without cerebellar ataxia through whole-genome sequencing. *Cerebellum.* 2019; 8(4):781–790. DOI: 10.1007/s12311-019-01038-0. PMID: 31104286.
58. Melo U.S., Freua F., Lynch D.S. et al. Clinical aspects of hereditary spastic paraplegia 76 and novel CAPN1 mutations. *Clin Genet.* 2018; 94(5): 482–483. DOI: 10.1111/cge.13428. PMID: 30198554.
59. Souza P., Badia B., Farias I. et al. An extremely rare hereditary spastic paraplegia with a new expanding complicated phenotype. *Rev Neurol (Paris).* 2019; 175(9): 572–574. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.01.397. PMID: 31147273.
60. Garcia-Berlanga J.E., Moscovich M., Palacios J.I. et al. CAPN1 variants as cause of hereditary spastic paraplegia type 76. *Case Rep Neurol Med* 2019; 7615605. DOI: 10.1155/2019/7615605. PMID: 31355030.
61. Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. [Hereditary neurometabolic diseases of young and adult age]. Moscow, Geotar-Media: 2018. 383 p. (in Russ).

Информация об авторах

Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., г.н.с. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>

Кадникова Варвара Андреевна — н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1245-4881>

Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

Демина Нина Александровна — врач консультативного отделения ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0724-9004>

Шаркова Инна Валентиновна — к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

Поляков Александр Владимирович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Galina E. Rudenskaya — D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>

Varvara A. Kadnikova — researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1245-4881>

Oksana P. Ryzhkova — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

Nina A. Dyomina — genetist, Counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0724-9004>

Inna V. Sharkova — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

Alexander V. Polyakov — D. Sci. (Biol.), Prof., Corresponding Member of RAS, Head, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.