

Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа

Г.Е. Руденская¹, В.А. Кадникова¹, С. Beetz², Т.Н. Проскокова³, И.Г. Сермягина¹, А.А. Степанова¹, В.П. Федотов⁴,
Е.Л. Дадали¹, Д.М. Гусева¹, Т.В. Маркова¹, О.П. Рыжкова¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²Биотехнологическая компания «Centogene», Росток, Германия;

³ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия;

⁴БУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, Россия

Введение. В группе наследственных спастических параплегий (НСП), включающей около 80 форм с установленными генами, часто встречается аутомно-доминантная НСП 3-го типа (SPG3), связанная с геном ATL1. Молекулярно-генетические и клинико-генеалогические характеристики SPG3 изучены недостаточно.

Цель исследования: проведение первого в России клинико-молекулярно-генетического исследования НСП с использованием методов высокопроизводительного экзомного секвенирования MPS.

Материал и методы. Объект исследования: 14 выявленных семей с SPG3. Использовали клинико-генеалогический и молекулярно-генетические методы: секвенирование по Сенгеру, MPS-панель «спастические параплегии», мультиплексная лигазависимая амплификация.

Результаты. SPG3 составила 7,2% из 195 обследованных семей, 13,6% из 103 молекулярно расшифрованных случаев, 16,9% доминантных форм, заняв 2-е место после SPG4 (>50%). В 14 семьях найдены 9 миссенс-мутаций (7 в «горячих» экзонах гена), 4 — новые; известная мутация p.Arg415Trp выявлена в 4 семьях. Один случай вызван мутацией de novo, остальные — семейные, в 5 семьях отмечена неполная пенетрантность (субклинические случаи). Соотношение полов у пробандов равно, среди больных родственников больше мужчин. У большинства из 25 обследованных больных, а также родственников с клиническими сведениями наблюдалась ранняя (начало на 1-м десятилетии, часто с 1–3 лет) неосложненная НСП с медленным течением; многим ранее ставился диагноз детского церебрального паралича. В 3 из 6 случаев по данным электроэнцефалографии отмечена субклиническая аксональная полинейропатия. Атипично тяжелый парализ у одной больной сочетался с патологией скелета, вероятно, независимой. Умственная отсталость у мужчин в другой семье также расценена как независимая.

Заключение. SPG3 вносит значимый вклад в структуру НСП у российских больных. Картина большинства случаев сходна и относительно нетяжелая, клиническая диагностика может быть затруднена, особенно в несемейных и неявно семейных (неполная пенетрантность) случаях, а также при сочетании с другими болезнями; частый ошибочный диагноз — ДЦП. Верифицированный диагноз необходим для медико-генетического консультирования и важен для ведения больных. Методы MPS наиболее информативны в ДНК-диагностике НСП.

Ключевые слова: SPG3; мутации гена ATL1; высокопроизводительное экзомное секвенирование MPS; неполная пенетрантность; клиническая картина; сочетание болезней.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ им. 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., Beetz С., Проскокова Т.Н., Сермягина И.Г., Степанова А.А., Федотов В.П., Дадали Е.Л., Гусева Д.М., Маркова Т.В., Рыжкова О.П. Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): 44–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5

Поступила 04.10.2019 / Принята в печать 16.12.2019

Clinical, molecular, and genetic characteristics of the hereditary spastic paraplegia type 3

Galina E. Rudenskaya¹, Varvara A. Kadnikova¹, Christian Beetz², Tatyana N. Proskokova³, Irina G. Sermyagina¹, Anna A. Stepanova¹,
Valery P. Fedotov⁴, Darya M. Guseva¹, Elena L. Dadaly¹, Tatiana V. Markova¹, Oksana P. Ryzhkova¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;
²Centogene AG, Rostock, Deutschland;
³Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia;
⁴Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

Introduction. The autosomal dominant hereditary spastic paraplegia type 3 (SPG3), associated with the *ATL1* gene, is a common form of the hereditary spastic paraplegia (HSP). The molecular genetic and clinical features of the SPG3 have not been sufficiently studied.

Study aim: to conduct the first clinical, molecular, and genetic study of HSP in Russia, using a high-throughput exome sequencing technology — massively parallel sequencing (MPS).

Materials and methods. Study subject: 14 identified families with SPG3. Clinical and molecular genetic methods used: Sanger sequencing, MPS panel for spastic paraplegia, multiplex ligation-dependent probe amplification.

Results. SPG3 made up 7.2% of the 195 examined families, 13.6% of 103 molecularly identified cases, and 16.9% of the dominant forms, coming in second place after SPG4 (>50%). We found 9 missense mutations in 14 families (7 in 'hot exons'), with 4 new ones and the known p.Arg415Trp mutation identified in 4 families. One case was caused by a de novo mutation, the others were familial; incomplete penetrance was found in 5 families (subclinical cases). Gender distribution of the probands was equal, but there were more males among the affected relatives. Most of the 25 examined patients, as well as the relatives with clinical data, had early-onset (in the first decade of life, often at the age of 1 to 3 years), uncomplicated HSP with slow progression; many of those subjects were initially diagnosed with a cerebral palsy. Subclinical axonal polyneuropathy was found in 3 out of 6 cases using EMG. Atypical severe paraparesis was combined with skeletal pathology (likely independent of the major condition) in one female patient. Intellectual disability in males of another family was also considered to be an independent condition.

Conclusion. SPG3 has a significant prevalence among HSP in Russian patients. The clinical features in most cases are similar and relatively non-severe; clinical diagnosis may be challenging, especially in non-familial and non-apparent familial (incomplete penetrance) cases, as well as when combined with other conditions. An incorrect diagnosis of cerebral palsy is often made. A verified diagnosis is necessary for genetic counselling and is important for patient management. MPS methods are the most informative in the molecular genetic diagnosis of HSP.

Keywords: SPG3; *ATL1* gene mutation; high-throughput exon sequencing of MPS; incomplete penetrance; clinical picture; combination of diseases.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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., Beetz C., Proskokova T.N., Sermyagina I.G., Stepanova A.A., Fedotov V.P., Guseva D.M., Dadaly E.L., Markova T.V., Ryzhkova O.P. [Clinical, molecular, and genetic characteristics of the hereditary spastic paraplegia type 3]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 44–54. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5

Received 04.10.2019 / Accepted 16.12.2019

Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП; син.: болезнь Штрюмпеля) — одна из наиболее гетерогенных групп наследственных нервных болезней. В настоящее время насчитывается около 80 форм с известными генами, обозначаемыми в международной номенклатуре как SPG (Spastic Paraplegia Gene) с нумерацией по хронологии картирования генов. Одной из частых является SPG3 (син.: SPG3A; OMIM 182600)¹ — аутосомно-доминантная (АД) форма, связанная с мутациями гена *ATL1*. По данным большинства исследований, она занимает 2-е место в структуре после самой распространенной SPG4 (ген *SPAST*) [1]. Болезнь обычно начинается на 1-м десятилетии, часто в первые годы жизни, но возраст начала варьирует. Течение обычно относительно благоприятное: преобладает несложная (без других симптомов) параплегия с медленным или даже стационарным неинвалидирующим течением, некоторые больные десятилетиями не обращаются к врачу. Относительно характерный сопутствующий симптом — аксональная полинейропатия (ПНП).

Ген *ATL1*, идентифицированный в 2001 г. [2], кодирует белок атластин-1, принадлежащий к ГТФазам из семейства динаминов и играющий важную роль в формировании

тубулярного эндоплазматического ретикулума и росте аксонов. Ген содержит 14 экзонов, среди которых есть «горячие» (с накоплением мутаций): экзоны 4, 7, 8, 12. Описано более 80 мутаций *ATL1*, частых нет.

ДНК-диагностика НСП начиналась с традиционного секвенирования по Сэнгеру одного или последовательно нескольких известных генов, выбранных с учетом клинико-генеалогических данных. Важным этапом стало обнаружение крупных делеций и дупликаций в мутационной структуре многих SPG и включение в ДНК-диагностику методов их выявления: мультиплексной лигазависимой амплификации (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; MLPA) и др. Качественное изменение произошло с появлением и развитием методов высокопроизводительного экзомного секвенирования (Massive Parallel Sequencing; MPS), позволяющих одновременно исследовать очень большое число генов. Разные виды MPS — панельное (направленное на определенную группу болезней), клиническое экзомное, полноэкзомное (Whole Exome Sequencing; WES), полногеномное — быстро вошли в практическую ДНК-диагностику НСП и способствовали обнаружению многих новых форм. Таргетная ДНК-диагностика отдельных форм, даже частых, отошла на второй план.

² Human Gene Mutation Database (HGMD) Professional 2017.1. URL: <https://portal.biobase-international.com>

¹ OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Клинико-молекулярная диагностика SPG3 проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (МГНЦ) с 2011 г. и прошла те же этапы. До 2017 г. применяли секвенирование гена *ATL1* в сочетании с MLPA, в последние 3 года используется разработанная в лаборатории MPS-панель «спастические параличи», дополняемая семейным секвенированием по Сэнгеру; также проводится MLPA генов *SPAST* и *ATL1*, поскольку MPS, как и секвенирование, не выявляет крупные делеции и дупликации. Это первое в России широкое клинико-молекулярное исследование НПС.

Цель исследования: диагностировать SPG3 в российских семьях с клинической картиной НСП, определить ее вклад в структуру НСП, изучить молекулярно-генетические и клинико-генеалогические характеристики.

Рассмотренные нами случаи SPG3 — первая представительная российская группа.

Материалы и методы

Группа из 14 наблюдений SPG3 сформировалась в результате клинико-молекулярного обследования 195 семей с установленным или предположительным клиническим диагнозом НСП: 10 выявленных семей клинически обследованы в консультативном отделе МГНЦ, 4 — неврологами по месту жительства. В числе семей, живущих в разных регионах России, 11 русских, татарская, мордовская и аварская; пробанды — 6 больных мужского и 8 женского пола 1–55 лет. Кроме пробандов клинически обследованы 14 больных родственников 1–81 года и 8 здоровых из группы риска; 17 родственникам проведена ДНК-диагностика; о 22 больных членах семей получены сведения по медицинским документам и/или со слов близких. Неврологическое обследование проводили по общей схеме, включающей характеристики спастического парализа, сопутствующие симптомы, имеющиеся данные инструментального обследования.

В 12 наблюдениях все этапы молекулярно-генетических исследований проведены в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ; две семьи выявлены в сотрудничестве с немецкими исследователями в Институте клинической химии и лабораторной диагностики Йенского университета, одна из них дообследована нами.

Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови посредством набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit («Promega») по протоколу производителя.

Аmplification кодирующих и прилежащих интронных областей гена *ATL1* (NM_015915.4) для секвенирования по Сэнгеру проводили методом полимеразной цепной реакции на термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия). Секвенирование проводили на приборе 3130 ABI Genetic Analyzer («Applied Biosystems»). Полученные хроматограммы анализировали с помощью программы «Chromas version 2» («Technelysium») [3].

Больным, обследованным в 2017–2019 гг., проведено MPS на секвенаторе «Ion S5» («Termo Fisher Scientific») с использованием разработанной нами панели «спастические параличи», включающей 62 гена SPG и спастических атаксий. Для пробоподготовки применялась технология ультрамультиплексной полимеразной цепной реакции, сопряженная с последующим секвенированием (AmpliSeq™).

Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого «TermoFisher Scientific» («Torrent Suite™»), а также программного обеспечения «Gene-Talk»³ («Gene Talk GmbH»). Для определения частот встречаемости вновь идентифицированных вариантов в различных популяциях использовали базу данных gnomAD beta-версия.

Анализ протяженных делеций/дупликаций проводили методом MLPA® («MRC-Holland») с использованием набора SALSA MLPA P-165-C2 HSP в соответствии с протоколом производителя. Данные MLPA анализировались с помощью программного обеспечения «Coffalayer» («MRC-Holland»). При подозрении на АД-НСП начинали ДНК-диагностику с MLPA генов *SPAST* (SPG4) и *ATL1* как менее затратного и более быстрого исследования, при отрицательном результате проводили панельное MPS.

Результаты

SPG3 диагностирована в 14 не связанных между собой семьях, 7 случаев выявлены секвенированием гена *ATL1*, 7 — панельным MPS. Из 195 обследованных семей с фенотипом НСП на долю SPG3 пришлось 7,2%. В группе молекулярно расшифрованных случаев, включающей 103 семьи с 18 клинико-генетическими формами, SPG3 составила 13,6%, в подгруппе АД-форм — 16,9%, заняв 2-е место в структуре после значительно преобладающей (более 50%) SPG4.

Характеристики семей и больных, включая субклинические случаи, суммированы в табл. 1 (см. с. 48–49).

Молекулярно-генетические характеристики

В 14 семьях найдены 9 разных миссенс-мутаций *ATL1*: 4 новые, 5 описаны ранее. Три ранее описанные мутации найдены неоднократно: с.1243C>T (p.Arg415Trp) — в 4 русских семьях из разных регионов России, с.1483C>T (p.Arg495Trp) — в русской и татарской, с.757G>A (p.Val253Ile) — в русской и мордовской семьях. Распределение мутаций по экзонам следующее: экзон 7 — 1 мутация (1 семья); экзон 8 — 2 мутации (3 семьи); экзон 10 — 2 новые мутации (2 семьи); экзон 12 — 4 мутации: 2 новые (2 семьи) и 2 известные (6 семей).

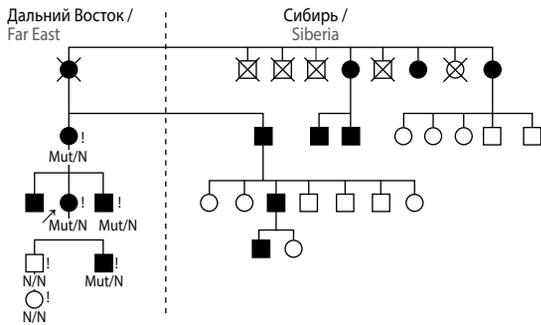
Клинико-генеалогические характеристики

В 12 родословных прослеживалась семейная отягощенность, соответствующая АД-наследованию: 2 и более больных в 2 и более поколениях.

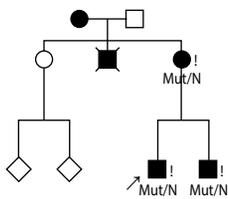
Самая большая семья — SPG3-12, в двух ветвях которой — дальневосточной (обследована) и сибирской (сведения от родственников) — насчитывалось 14 больных (рис. 1). Другой пример — семья SPG3-9 с 5 больными. В семье SPG3-11 пробанд считался единственным больным, однако найденная у него мутация обнаружена у здорового отца, при осмотре которого отмечен только непостоянный рефлекс Бабинского. Неполная пенетрантность выявлена также в семьях SPG3-4, SPG3-6, SPG3-13 и SPG3-14 — в общей сложности в 5 семьях с субклиническими случаями и 2 женщин. В наблюдении SPG3-8 несемейный характер болезни подтвержден анализом ДНК родителей: мутация у ребенка возникла *de novo*.

³ URL: www.gene-talk.de/contact

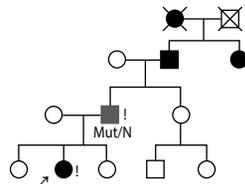
A. SPG3-12



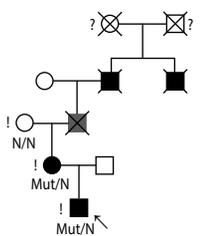
B. SPG3-9



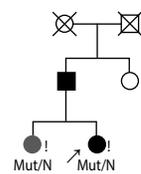
C. SPG3-4



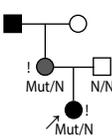
D. SPG3-6



E. SPG3-13



F. SPG3-14



- больной / patient
- бессимптомный носитель / asymptomatic carrier
- ⊗ умерший / deceased
- ↗ пробанд / proband
- N/N отсутствие мутации / no mutation
- Mut/N мутация *ATL1* / mutation *ATL1*
- ! осмотренный / examined
- ? нет сведений / no data

Рис. 1. Родословные семей с SPG3

Fig. 1. Family trees of families with SPG3

В отличие от пробандов среди больных родственников преобладали мужчины: 27 мужчин и 11 женщин. В общей группе пробандов и родственников, включая субклинические случаи, было 33 мужчины и 19 женщин.

Семья SPG3-4 направлена в МГНЦ с диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия», SPG3-6 — «наследственная нейродегенерация», SPG3-8 — «детский церебральный паралич» (ДЦП). В остальных случаях момент обращения была клинически диагностирована или предположена НСП, но ранее многие пробанды и родственники имели другие диагнозы: ДЦП (чаще всего), миелодисплазия, косолапость. ДЦП диагностировали даже в явно семейных случаях, например, у отца и сына (SPG3-2), братьев (SPG3-9), матерей пробандов (SPG3-1 и SPG3-6) при наличии больных в старших поколениях. Некоторые родственники никогда не обращались к врачу по поводу трудностей в ходьбе.

Из 25 обследованных с манифестной формой у 23 болезнь началась на 1-м десятилетии, часто с возраста становления ходьбы; у необследованных членов семей с известным возрастом начала он также был ранним. Трое родителей пробандов (SPG3-3, SPG3-7, SPG3-13) заболели на 2-м десятилетии, в 2 этих случаях возраст начала значительно различался внутрисемейно. Почти у всех самостоятельная ходьба появилась в срок или с небольшой задержкой. Исключения — семьи SPG3-6 и SPG3-8: дети не ходили без поддержки в 1,5–2 года и, по катamnестическим данным, в 3 года, мать в семье SPG3-6 никогда не ходила без опоры. Со слов, тяжелое течение имел один из больных в аварской семье SPG3-5. В остальных случаях болезнь протекала медленно. Большинство больных ходили без опоры, некоторые старше 50 лет — с одно- или двусторонней опорой, утратила ходьбу лишь 81-летняя больная (семья SPG3-12).

Пирамидный синдром имел типичные признаки: гиперрефлексия ног, варьирующий «набор» сгибательных и разгибательных патологических стопных знаков и клонуса стоп, спастическая походка разной выраженности, чаще с «расхаживанием» (наибольшие трудности в начале ходьбы с последующим облегчением); при этом выраженный гипертонус ног в положении лежа отмечен в единичных случаях. Деформация стоп по типу «фридрейховых» или «полых» имела у 8 обследованных (у детей она может сформироваться позже). При осмотре здоровых носителей мутаций выявлены отдельные субклинические симптомы: деформация стоп, высокие коленные рефлексы, непостоянные патологические стопные знаки.

Неосложненная НСП может включать пирамидные симптомы в руках и присоединяющееся со временем нарушение тазовых функций, чаще мочеиспускания. Вовлечение рук проявлялось только гиперрефлексией у 9 осмотренных больных; тазовые расстройства были крайне редки: недержание мочи у 81-летней больной и поллакиурия у девочки 12 лет (сведения есть не о всех больных родственниках).

Данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) были у 5 больных; у девочки 1,5 лет (SPG3-8) отмечено негрубое поражение перивентрикулярного белого вещества гипоксически-ишемического генеза, у остальных изменений не найдено.

В большинстве случаев имела неосложненная НСП, другие симптомы были редки.

Клинические признаки ПНП у осмотренных больных не отмечены. Выявленное расстройство проприоцептивной чувствительности у матери в семье SPG3-6 скорее связано с миелопатией, как и снижение вибрационной чувствительности у матери в семье SPG3-12. Из 6 больных с данными электронейромиографии признаки аксональной ПНП найдены у 3.

У пробанда, брата и умершего дяди в семье SPG3-9 (рис. 1B) была умственная отсталость: у братьев — легкая, у дяди — умеренная в сочетании с эпилепсией; компьютерная томография у братьев не выявила изменений. У детей в семьях SPG3-6 и SPG3-8 с задержкой становления ходьбы задержано речевое развитие. У 81-летней больной (семья SPG3-12) с конца 8-го десятилетия развилась деменция.

В семье SPG3-6 (рис. 1D) мать страдала тяжелым заболеванием скелета.

Таблица 1. Клинико-генетические характеристики SPG3 в 14 семьях
Table 1. Clinical and genetic characteristics of the SPG3 in 14 families

Наблюдение / Observation	Мутация ATL1 / ATL1 mutation	Экзон / Exon	Генеалогические данные / Genealogical data	член семьи / family member	возраст, годы / age, years	Обследованные больные / Examined patients				Другие больные / Other patients
						возраст, начало, годы / age at onset, years	пирамидные симптомы / pyramidal symptoms	изменение походки / altered gait	ПНП по ЗНМГ / polyneuropathy on EMG	
SPG3-1	c.715C>T (p.Arg239Cys)	7	3 больных / 3 patients / 3 generations	Пробанд М / Proband M	1,5	1	++	+	ND	Дед, 56 лет: ходьба с/о с 55 лет / Grandfather, 56 years: supp. gait since 55 y.o.
SPG3-2	c.757G>A (p.Val253Ile)	8	2 больных / 2 patients / 2 generations	Пробанд М / Proband M	5	2	++	++	-	-
SPG3-3	c.757G>A (p.Val253Ile)	8	2 больных / 2 patients / 2 generations	Отец / Father	32	2	++	+	ND	-
SPG3-4	c.773A>G (p.His258Arg)	8	2 больных / 2 patients / 2 generations	Пробанд М / Proband M	21	4	+++	++	ND	-
SPG3-5	c.1031G>A (p.Pro344Leu)*	10	5 больных / 3 поколения / 5 patients / 3 generations	Отец / Father	39	CK / SF	+/-	+/-	ND	Начало в детстве, дед, 63 года: ходьба б/о; сестра деду, 70 лет: ходьба с/о / Childhood onset; grandfather, 63 years: uns. gait; grandfather's sister, 70 years: supp. gait
SPG3-6	c.1041G>A (p.Met347Ile)*	10	5 больных / 4 поколения / 5 patients / 4 generations	Пробанд Ж / Proband F	3	1-2	++	++	ND	Дед, 59 лет: ходьба с/о с 55 лет. Дядя: тяжелое течение / Grandfather, 59 years: supp. gait since 55 y.o.; uncle: severe condition
SPG3-7	c.1213G>A (p.Val405Met)*	12	3 больных / 3 поколения / 3 generations	Пробанд Ж / Proband F	2	1	++	Не ходит / Non-ambulant	+	Больны прадед и его брат; дед: погиб в 30 лет, СК? / Great-grandfather and his brother affected; grandfather: died at 30 years of age, SF?
				Мать / Mother	25	1-2	+++	+++ c/o / supp. gait	ND	Скелетная патология / Skeletal pathology
				Пробанд Ж / Proband F	38	3	++	+	ND	Дед: измененная походка с юности / Grandfather: altered gait since his youth
				Мать / Mother	67	15	+++	+++ c/o / supp. gait	ND	-

Клиническое наблюдение

Мальчик 2 лет (пробанд) и мать 25 лет направлены с диагнозом: наследственная нейродегенерация. У прадеда и его брата была изменена походка, ходили с опорой (с какого возраста, неизвестно); дед, погибший в 30 лет, ходил обычно. Ребенок, родившийся путем планового кесарева сечения без осложнений, отстает в двигательном развитии: ходит, держась за руку, неуверенно; сам садится, сидит «с круглой спиной»; речевое развитие задержано (небольшой запас отдельных слов), понимает речь, выполняет инструкции; навыки опрятности формируются; соматически здоров. Электронейромиография: признаки аксональной полинейропатии. МРТ головного мозга без значимых изменений. В неврологическом статусе: гиперрефлексия рук и ног, рефлекс Бабинского. У матери с раннего детства диагностировали ДЦП, всегда ходила с опорой, походка, по описанию, была спастической; неоднократно оперирована (стопы, сухожилия, приводящие мышцы бедер). С 7 лет — прогрессирующая деформация позвоночника: сколиоз, выраженный гиперлордоз; хирургическую коррекцию не предлагали. В 15 лет быстро сформировались контрактура локтевых суставов и грубая деформация кистей, не сопровождавшиеся болями, признаками воспалительного процесса и в дальнейшем не прогрессировавшие. Ходит с двумя тростями, медленно, особенно труден подъем по лестнице, из положения лежа встает с поворотом на бок; движения кистей резко ограничены, но держит трости, справляется с уходом за ребенком и ведением хозяйства (часть движений — за счет согнутых предплечий); в коленных суставах контрактуры нет, сгибание затруднено из-за скованности, спит с вытянутыми ногами. Осмотр: умеренная общая гипотрофия, грубый гиперлордоз и кифосколиоз позвоночника (рис. 2), резкая контрактура локтевых, пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, ульнарная девиация кистей, маленькие стопы, контрактура голеностопных суставов, послеоперационные рубцы. В неврологическом статусе: тонус в ногах резко повышен: активное и пассивное сгибание затруднено, что затрудняет оценку силы, рефлексы с рук и коленные повышены, патологические рефлексы не вызваны, брюшные рефлексы вызываются, поверхностная чувствительность в норме, проприоцептивная чувствительность грубо нарушена; хольба с двусторонней опорой, на носках, но походка не явно спастическая; интеллект сохранный.

Предположена НСП. Панельное MPS у пробанда выявило в экзоне 10 гена *ATL1* ранее не описанную гетерозиготную мутацию p.Met347Ile, найденную также у матери и исключенную у здоровой бабушки по материнской линии. Диагностировали SPG3, но природа скелетной болезни матери была неясной, указаний на эти симптомы у старших больных нет. Проведенное WES не выявило причину, но обнаружил мутации в генах предрасположенности к раку молочной железы и аритмогенной кардиомиопатии, рекомендовано наблюдение специалистов. Несмотря на тяжесть болезни, женщину интересовал прогноз для потомства. Разъяснены 50% риск и возможность дородовой/доимплантационной ДНК-диагностики SPG3, но риск болезни скелета неопределенный.

В группу SPG3 не включен еще один случай с находкой в гене *ATL1*. У мальчика 11 лет диагностировали НСП в 6 лет; картина умеренно выраженного, медленно прогрессирующего неосложненного спастического парапареза с полным «набором» пирамидных симптомов соответствова-

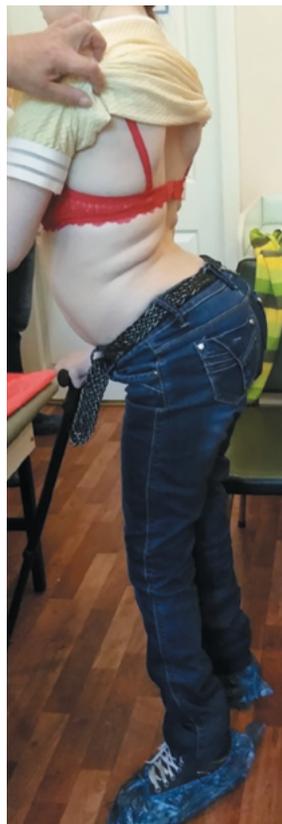


Рис. 2. Больная с SPG3 и скелетной патологией неустановленной природы

Fig. 2. Female patient with SPG3 and idiopathic skeletal pathology

ла диагнозу. У деда по материнской линии НСП была диагностирована в 18 лет при допризывном осмотре, болезнь прогрессировала, много лет ходил с тростью, после перенесенного в 62 года нарушения мозгового кровообращения был лежачим до смерти в 67 лет. Панельное MPS у мальчика выявило ранее не описанную гетерозиготную миссенс-замену с.796T>G (p.Cys266Gly) в экзоне 8 гена *ATL1*, обнаруженную затем у здоровых матери и старшего брата, имеющих субклинических симптомов НСП (мать осмотрена нами, брат — по месту жительства). «Пропуск» болезни у двух родственников и особенно характер молекулярной находки, патогенность которой сомнительна и не может быть уточнена другими исследованиями (заключение лаборатории функциональной геномики МГНЦ), не позволили однозначно диагностировать SPG3, хотя клинически диагноз НСП подтвержден.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают представление о SPG3 как одной из частых форм, занимающей в структуре НСП 2-е место после SPG4, но с большим «отрывом». Цифры в отдельных работах различаются. Из 182 европейских и австралийских семей с НСП мутации *ATL1* найдены у 6,6% [4], что совпадает с нашим показателем 7,2%. В португальском исследовании, включавшем только семейные АД-случаи, вклад SPG3 составил 6,2% [5]. В безотборной группе 519 немецких семей SPG3 диагностирована лишь у 1,4%, в семейных АД-случаях с предварительно исключенной SPG4 — у 7% и даже в подгруппе с началом болезни в детстве SPG3 встретилась в 2 раза реже, чем SPG4 [6]. Японское эпидемиологическое исследование выявило всего 2 случая SPG3, хотя вклад других частых форм сходен с европейским [7]. Относительно редкой SPG3 оказалась

в Чехии (4% неосложненных НСП и около 11% в подгруппе с ранним началом) [8] и Венгрии (1,7% всех НСП) [9]. Из 15 случаев неосложненной НСП у детей в Греции было только 3 случая SPG3 [10], в такой же итальянской выборке SPG3 не найдена [11]. Разный состав групп (безотборные, семейные случаи, только ранние, только неосложненные и т.п.) затрудняет сравнение. Видно, однако, что цифра 7,2% выше, чем в большинстве работ. Она может быть несколько завышена, т.к. ДНК-диагностика SPG3 начата раньше других форм (кроме SPG4), и наблюдения накоплены за больший срок. Кроме того, до внедрения MPS-панели при отборе больных для ДНК-диагностики SPG3 и SPG4 мы отдавали относительное предпочтение семейным случаям, преобладающим при обеих формах. Что касается структуры ДНК-расшифрованных случаев, то доля SPG3 13,6% близка к данным канадского эпидемиологического исследования — 16% [12].

Разнообразие найденных мутаций *ATL1* с равным вкладом новых и ранее описанных также согласуется с большим исследованием. Из 9 мутаций 7 локализованы в «горячих» экзонах 7, 8 и особенно 12; лишь две новые мутации выявлены в экзоне 10. Обнаружение только миссенс-мутаций соответствует их преобладанию в мутационном спектре *ATL1*: 74 из 86 зарегистрированных. Встретились мутации p.Arg239Cys (семья SPG3-1) и p.Arg495Trp (SPG3-13 и SPG3-14), описанные более чем в 30 и более чем в 10 семьях соответственно [1], но частой оказалась p.Arg415Trp: 4 семьи, в том числе SP3-9 и SPG-3-12, — наши первые наблюдения SPG3, выявленные в сотрудничестве с немецкими коллегами. Эта мутация описана в семьях разной этнической принадлежности из разных регионов: Италии, Испании, Северной Африки [13–15], т.е. нет эффекта основателя; анализ гаплотипов доказал независимое происхождение мутации в семьях SP3-9 и SPG3-12, была предложена мутационная «горячая» точка в «горячем» экзоне [14]. Наличие этой мутации еще в двух наших семьях подкрепляет предположение. Мутации *ATL1* других типов (небольшие делеции и вставки, крупные перестройки) редки, но поиск крупных делеций и дупликаций методом MLPA целесообразен. Например, в единственной семье с SPG3, выявленной при ДНК-диагностике 4 форм НСП в Башкирии, найдена дупликация экзона 3 *ATL1* [16]. Четких генотипических корреляций не находят [1]. Кроме SPG3 ген *ATL1* вызывает очень редкую АД-сенсорную нейропатию 1D типа (OMIM 613708) с началом во взрослом возрасте и выраженными сенсорными и трофическими расстройствами.

Почти все наши случаи — семейные, даже в семье SPG3-11 с единственным больным мутация оказалась унаследованной от отца с субклинической формой; лишь одна больная имела мутацию *ATL1 de novo*. Доля семейных случаев может быть завышена из-за их предпочтительного отбора в начале наших ДНК-исследований, но и в безотборных группах такие случаи значительно преобладают: мутации *ATL1 de novo* достаточно редки, болезнь не препятствует деторождению, семейные случаи лучше выявляются клинически. По обобщенным данным литературы, из 142 семей с SPG3 в 92% прослеживалось АД-наследование [1]. Случаи с мутациями *de novo* вызывают трудности клинической диагностики [17–19].

Неполная пенетрантность, отмеченная в 5 семьях с разными мутациями, неоднократно описана при SPG3. По суммированным данным, она имела место в 10,6% наблю-

дений [1]. В отдельных семьях гораздо больше клинически здоровых носителей мутаций, чем больных с манифестной НСП [13, 15]. Как и в наших наблюдениях, осмотр таких носителей обычно выявляет хотя бы минимальные субклинические признаки болезни (их отсутствие у здоровых носителей мутации в одной семье наряду с характером мутации поставили диагноз SPG3 под сомнение). Если при SPG4, чаще начинающейся во взрослом возрасте вплоть до пожилого, «пропущенные» случаи в родословных могут отражать доклиническую стадию еще не начавшейся болезни, то при SPG3 «пропуски» у взрослых обусловлены именно неполной пенетрантностью. Описаны родословные с несколькими «пропусками», имитирующие другие типы наследования: в марокканской семье с 3 больными детьми здоровых родителей и инбредными браками в боковых ветвях предполагали аутосомно-рецессивное наследование, однако диагностировали SPG3 с гетерозиготной мутацией *ATL1* p.Arg415Gln; родословная испанской семьи соответствовала X-сцепленному наследованию, но обнаружена мутация *ATL1* p.Arg415Trp [14]. Вместе с тем методом WES выявлены 2 случая действительно аутосомно-рецессивной SPG3 в инбредных семьях с ранее не описанными мутациями *ATL1*: в пакистанской семье с 6 больными клиническая картина не отличалась от типичной [20], в арабской семье с 3 больными была более тяжелой [21].

Преобладание мужчин в общей группе пробандов и больных родственников (соотношение мужчин и женщин 1,7) согласуется с обобщенными данными литературы (соотношение мужчин и женщин 1,4) [1]. Это наблюдалось нами и при SPG4, причем тоже за счет подгруппы родственников при равном соотношении полов у пробандов и, возможно, отчасти связано с тем, что заметная болезнь у женщин — большее препятствие к созданию семьи, чем у мужчин.

Раннее начало почти у всех наших больных типично для SPG3 [1, 22–25]. Однако манифестация может быть более поздней. Из 13 семей в 9 болезнь началась в 1–15 лет, а в 4 семьях — в 20–50 лет [26]; в группе из 7 семей у 5 болезнь имела раннее начало, у 2 — позднее [6]; в семье из Башкирии симптомы появились в конце 3-го десятилетия [16]. По обобщенным данным, из 355 больных с известным возрастом начала у 85% болезнь манифестировала на 1-м десятилетии, у 15% — позже, вплоть до 7-го десятилетия [1]. Этот признак может варьировать внутрисемейно, как в 2 наших семьях.

Клиническая картина SPG3 более однородна, чем при ряде других форм. Вне зависимости от возраста начала течение чаще благоприятное: как и в наших наблюдениях, существенно преобладает неосложненная параплегия (86% [1]) с медленным, иногда стационарным течением без инвалидизации в течение десятилетий. Из ряда форм НСП, выявленных в канадском популяционном исследовании, функциональный прогноз оказался наилучшим для SPG3 [12]. Спастичность рук и расстройство тазовых функций, практически отсутствовавшие у наших больных, действительно редки: 10% и 16% суммированных наблюдений соответственно [1].

Аксональная ПНП, субклинические признаки которой имелись у 3 из 6 больных с данными электромиографии, — единственный характерный (но не частый) сопутствующий симптом SPG3 [4, 6, 18, 27]. Она наблюдалась в 70% немногочисленных «осложненных» случаев и была в основном нетяжелой [1].

Другие симптомы очень редки. В группе немецких семей выявлены единичные случаи с атаксией и дисфагией [6]. В итальянской семье SPG3 у пробанда протекала с атаксией, у отца — с синдромом, подобным боковому амиотрофическому склерозу [28]. У больного 45 лет без семейной отягощенности атипичны и позднее начало, и симптоматика: после 40 лет появились нарушения мочеиспускания, эрекции и ортостатическая гипотония, расцененные как вегетативная дисфункция; походка была обычной, но с учетом гиперрефлексии и снижения проприоцептивной чувствительности. Проведена ДНК-диагностика частых форм НСП и найдена новая мутация *ATL1* p.Gly13Ilefs; унаследовавшие мутацию дети-подростки были здоровы [29]. Другой пример поздней атипичной SPG3 — зулусская семья из ЮАР с новой мутацией *ATL1* p.Arg416Cys. У 10 больных, обследованных в 49–68 лет, спастичность появлялась в 38–56 лет, больной с 22-летним стажем парализации не ходил, болевшие в течение 18 и 12 лет ходили с опорой, остальные с меньшей давностью болезни — самостоятельно, у 3 имелись тазовые расстройства, у всех — прогрессирующая умственная отсталость разной степени (чаще легкая) и истончение мозолистого тела при МРТ [30].

Когнитивные расстройства для SPG3 нехарактерны. В китайской семье с новой мутацией *ATL1* p.Gln251Arg больные мальчик и дед по материнской линии страдали умственной отсталостью, мальчик — также односторонней тугоухостью, у матери была неосложненная параплегия; случай описан как новый фенотип SPG3 с внутрисемейными различиями [31], что, по нашему мнению, неубедительно: исследовали только гены НСП (панельное MPS). Умственная отсталость у больных мужчин в семье SPG3-9 (у дяди — в сочетании с эпилепсией) расценена нами как независимая (возможно, X-сцепленная; у больных женщин интеллект сохранен). Независимыми мы считаем также деменцию у больной 81 года и задержку речевого развития у 2 детей раннего возраста (перинатальный период у них протекал без осложнений, но картина МРТ у девочки указывает на перинатальное поражение).

Очень ранняя ДЦП-подобная SPG3 обычно течет нетяжело, но есть исключения. Клиническая картина у мальчика 12 лет с новой мутацией *ATL1* p.Gly409Asp включала тяжелый врожденный спастический тетрапарез в сочетании с дистальной слабостью (никогда не передвигался самостоятельно) и псевдобульбарный паралич (грубо нарушены речь, жевание, глотание) [32].

В нашей группе самое тяжелое течение наблюдалось в семье SPG3-6. Состояние матери усугубляется костно-суставной болезнью, но и до ее развития симптомы были выражены. Костно-суставная патология женщины не соответствует ни SPG3, ни наследственным болезням скелета и миопатиям с ранними контрактурами. Диагноз этой независимой, как мы предполагаем, болезни не установлен, но ее генетическая природа высоковероятна: информативность WES далеко не 100%.

В литературе все чаще описывается наличие в одной семье или у одного больного 2 и более наследственных болезней, в том числе с близкими фенотипами; такие случаи были в нашей практике. Необычное сочетание имело место в итальянской семье. У пробанда 16 лет, единственного ребенка родителей, в младенчестве диагностировали спастическую форму ДЦП, он испытывал легкие трудности ходьбы, с трудом бежал; на холоде возникали императивные позывы

к мочеиспусканию. При секвенировании генов частых НСП обнаружили гетерозиготную мутацию *ATL1* p.Arg415Trp (частую в нашей группе). Родители считали себя здоровыми, но у матери 47 лет были те же легкие тазовые расстройства, при длительной ходьбе ощущала напряжение ног, при осмотре отметили «полые» стопы и гиперрефлексию ног. Однако мутацию *ATL1* у матери не нашли, при продолжении ДНК-диагностики у нее и 7 ее родственников 16–69 лет, тоже считавших себя здоровыми, обнаружили новую мутацию c.751insA в гене *SPAST* (SPG4), при осмотре родственников — легкие пирамидные симптомы. У 49-летнего отца при дополнительном расспросе отмечено напряжение ног при долгой ходьбе, при осмотре — субклинические симптомы, при анализе ДНК — та же мутация *ATL1*, что у сына; родственники отца не обследованы. Обсуждая редкость совпадения, авторы также не исключают связь спонтанных аборт у матери с наличием у плодов обеих семейных мутаций [15].

Выявленные при WES у матери в семье SPG3-6 мутации в генах предрасположенности к многофакторным болезням — пример находок, выходящих за рамки задач обследования при использовании MPS-технологий. Широко обсуждается проблема информации обследуемых о таких неожиданных находках; если речь идет о болезнях, требующих профилактических мероприятий, как в данном случае, информация необходима.

В дифференциально-диагностический круг SPG3, кроме ДЦП, входят некоторые наследственные болезни обмена веществ со спастическим парапарезом, ранняя торсионная дистония, при заметной ПНП — наследственные нейропатии, но прежде всего — другие, клинически неотличимые формы НСП, число которых растет.

В ДНК-диагностике таких генетически гетерогенных болезней, как НСП, методы MPS наиболее адекватны, хотя они имеют ограничения, а трактовка результатов часто требует дополнительных исследований и может остаться неоднозначной [33–36]. Учитывая наличие многочисленных генокопий, а также большой размер и многообразие мутаций генов *SPAST* и *ATL1*, их таргетное секвенирование нецелесообразно.

Как и НСП в целом, SPG3 не имеет специфичной терапии, но установление диагноза важно не только для генетического консультирования: некоторые активные методы лечения прогрессирующей спастичности (при ДЦП) не показаны при прогрессирующих нейродегенерациях.

Заключение

SPG3 вносит значимый вклад в структуру НСП у российских больных, как почти повсеместно, занимая 2-е место после самой частой SPG4. Картина большинства случаев сходна (раннее начало, неосложненная параплегия, медленное течение), но клиническая диагностика может быть затруднена, особенно в несемейных и неявно семейных (неполная пенетрантность) случаях, а также при сочетании с независимыми болезнями; частый ошибочный диагноз — ДЦП. В ДНК-диагностике SPG3 и других НСП наиболее информативны методы MPS. Своевременно верифицированный диагноз принципиален для медико-генетического консультирования с возможностью дородовой или доимплантационной ДНК-диагностики и важен для правильного ведения больных.

Список литературы

- Zhao G.H, Liu X.M. Clinical features and genotype-phenotype correlation analysis in patients with ATLL mutations: A literature reanalysis. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 9. DOI: 10.1186/s40035-017-0079-3. PMID: 28396731.
- Zhao X., Alvarado D., Rainier S. et al. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nature Genet* 2001; 29: 326–331. DOI: 10.1038/ng758. PMID: 11685207.
- Шагина О.А., Тверская С.М., Кадникова В.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика периодической болезни. *Медицинская генетика* 2006; 10: 29–32.
- Ivanova N., Claeys K.G., Deconinck T. et al. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol* 2007; 64: 706–713. DOI: 10.1001/archneur.64.5.706. PMID: 17502470.
- Loureiro J.L., Brandão E., Ruano L. et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a Portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013; 70: 481–487. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1956. PMID: 23400676.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
- Mészárosová A.U., Grečmalová D., Brázdilová M. et al. Disease-causing variants in the ATLL gene are a rare cause of hereditary spastic paraplegia among Czech patients. *Ann Hum Genet* 2017; 81: 249–257. DOI: 10.1111/ahg.12206. PMID: 28736820.
- 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.
- Polymeris A.A., Tessa A., Anagnostopoulou K. et al. A series of Greek children with pure hereditary spastic paraplegia: clinical features and genetic findings. *J Neurol* 2016; 263:1604–1611. DOI: 10.1007/s00415-016-8179-z. PMID: 27260292.
- Battini R., Fogli A., Borghetti D. et al. Clinical and genetic findings in a series of Italian children with pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2011; 18: 150–157. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03102.x. PMID: 20550563.
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
- D'Amico A., Tessa A., Sabino A., Bertini E. et al. Incomplete penetrance in an SPG3A-linked family with a new mutation in the atlastin gene. *Neurology* 2004; 62: 2138–2139. DOI: 10.1212/01.wnl.0000127698.88895.85. PMID: 15184642.
- Varga R.E., Schüle R., Fadel H. et al. Do not trust the pedigree: reduced and sex-dependent penetrance at a novel mutation hotspot in ATLL blurs autosomal dominant inheritance of spastic paraplegia. *Hum Mutat* 2013; 34: 860–863. DOI: 10.1002/humu.22309. PMID: 23483706.
- Di Fabio R., Tessa A., Marcotulli C. et al. 'When atlastin meets spastin'. *Clin Genet* 2014; 86: 504–505. DOI: 10.1111/cge.12331. PMID: 24417445.
- Ахметгалева А.Ф. Молекулярно-генетическое исследование спастических параплегий в Республике Башкортостан. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2017.
- Rainier S., Sher C., Reish O. et al. De novo occurrence of novel SPG3A/atlastin mutation presenting as cerebral palsy. *Arch Neurol* 2006; 63: 445–447. DOI: 10.1001/archneur.63.3.445. PMID: 16533974.
- Fusco C., Frattini D., Farnetti E. et al. Hereditary spastic paraplegia and axonal motor neuropathy caused by a novel SPG3A de novo mutation. *Brain Dev* 2010; 32: 592–594. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.08.003. PMID: 19735987.
- Leonardi L., Marcotulli C., Santorelli F.M. et al. De novo mutations in SPG3A: a challenge in differential diagnosis and genetic counselling. *Neurol Sci* 2015; 36: 1063–1064. DOI: 10.1007/s10072-015-2097-1. PMID: 25637064.
- Khan T.N., Klar J., Tariq M. et al. Evidence for autosomal recessive inheritance in SPG3A caused by homozygosity for a novel ATLL missense mutation. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1180–1184. DOI: 10.1038/ejhg.2014.5. PMID: 24473461.
- Willkomm L., Heredia R., Hoffmann K. et al. Homozygous mutation in Atlastin1 causes recessive hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet* 2016; 61: 571–573. DOI: 10.1038/jhg.2016.6. PMID: 26888483.
- Dürr A., Camuzat A., Colin E. et al. Atlastin1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1867–1872. DOI: 10.1001/archneur.61.12.1867. PMID: 15596607.
- Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. *Наследственные атаксии и параплегии*. М., 2006.
- Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Molecular spectrum of the SPAST, ATLL and REEP1 gene mutations associated with the most common hereditary spastic paraplegias in a group of Polish patients. *J Neurol Sci* 2015; 359: 35–39. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.030. PMID: 26671083.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Распространенные формы наследственных спастических параплегий (обзор литературы). *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова* 2019; 90: 194–204. DOI: 10.17116/jnevro201911902194. PMID: 30874534.

References

- Zhao G.H, Liu X.M. Clinical features and genotype-phenotype correlation analysis in patients with ATLL mutations: A literature reanalysis. *Transl Neurodegener* 2017; 6: 9. DOI: 10.1186/s40035-017-0079-3. PMID: 28396731.
- Zhao X., Alvarado D., Rainier S. et al. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nature Genet* 2001; 29: 326–331. DOI: 10.1038/ng758. PMID: 11685207.
- Shchagina O.A., Tverskaya S.M., Kadnikova V.A., Polyakov A.V. [DNA diagnostics of periodic disease]. *Meditsinskaya genetika*. 2006; 10: 29–32. (In Russ.)
- Ivanova N., Claeys K.G., Deconinck T. et al. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol* 2007; 64: 706–713. DOI: 10.1001/archneur.64.5.706. PMID: 17502470.
- Loureiro J.L., Brandão E., Ruano L. et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a Portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013; 70: 481–487. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1956. PMID: 23400676.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
- Mészárosová A.U., Grečmalová D., Brázdilová M. et al. Disease-causing variants in the ATLL gene are a rare cause of hereditary spastic paraplegia among Czech patients. *Ann Hum Genet* 2017; 81: 249–257. DOI: 10.1111/ahg.12206. PMID: 28736820.
- 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.
- Polymeris A.A., Tessa A., Anagnostopoulou K. et al. A series of Greek children with pure hereditary spastic paraplegia: clinical features and genetic findings. *J Neurol* 2016; 263:1604–1611. DOI: 10.1007/s00415-016-8179-z. PMID: 27260292.
- Battini R., Fogli A., Borghetti D. et al. Clinical and genetic findings in a series of Italian children with pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2011; 18: 150–157. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03102.x. PMID: 20550563.
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
- D'Amico A., Tessa A., Sabino A., Bertini E. et al. Incomplete penetrance in an SPG3A-linked family with a new mutation in the atlastin gene. *Neurology* 2004; 62: 2138–2139. DOI: 10.1212/01.wnl.0000127698.88895.85. PMID: 15184642.
- Varga R.E., Schüle R., Fadel H. et al. Do not trust the pedigree: reduced and sex-dependent penetrance at a novel mutation hotspot in ATLL blurs autosomal dominant inheritance of spastic paraplegia. *Hum Mutat* 2013; 34: 860–863. DOI: 10.1002/humu.22309. PMID: 23483706.
- Di Fabio R., Tessa A., Marcotulli C. et al. 'When atlastin meets spastin'. *Clin Genet* 2014; 86: 504–505. DOI: 10.1111/cge.12331. PMID: 24417445.
- Akhmetgaleeva A.F. [Molecular genetic study of hereditary spastic paraplegias in Bashkortostan Republic: PhD Thesis]. Ufa, 2017. (In Russ.)
- Rainier S., Sher C., Reish O. et al. De novo occurrence of novel SPG3A/atlastin mutation presenting as cerebral palsy. *Arch Neurol* 2006; 63: 445–447. DOI: 10.1001/archneur.63.3.445. PMID: 16533974.
- Fusco C., Frattini D., Farnetti E. et al. Hereditary spastic paraplegia and axonal motor neuropathy caused by a novel SPG3A de novo mutation. *Brain Dev* 2010; 32: 592–594. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.08.003. PMID: 19735987.
- Leonardi L., Marcotulli C., Santorelli F.M. et al. De novo mutations in SPG3A: a challenge in differential diagnosis and genetic counselling. *Neurol Sci* 2015; 36: 1063–1064. DOI: 10.1007/s10072-015-2097-1. PMID: 25637064.
- Khan T.N., Klar J., Tariq M. et al. Evidence for autosomal recessive inheritance in SPG3A caused by homozygosity for a novel ATLL missense mutation. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1180–1184. DOI: 10.1038/ejhg.2014.5. PMID: 24473461.
- Willkomm L., Heredia R., Hoffmann K. et al. Homozygous mutation in Atlastin1 causes recessive hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet* 2016; 61: 571–573. DOI: 10.1038/jhg.2016.6. PMID: 26888483.
- Dürr A., Camuzat A., Colin E. et al. Atlastin1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1867–1872. DOI: 10.1001/archneur.61.12.1867. PMID: 15596607.
- Illarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. [Hereditary ataxia and paraplegia]. Moscow, 2006. (In Russ.)
- Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Molecular spectrum of the SPAST, ATLL and REEP1 gene mutations associated with the most common hereditary spastic paraplegias in a group of Polish patients. *J Neurol Sci* 2015; 359: 35–39. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.030. PMID: 26671083.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. [Common forms of hereditary spastic paraplegias]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2019; 119(2): 77–87. DOI: 10.17116/jnevro201911902194. PMID: 30874534. (In Russ.)

26. Sauter S.M., Engel W., Neumann L.M. et al. Novel mutations in the Atlastin gene (SPG3A) in families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia and evidence for late-onset forms of HSP linked to the SPG3A locus. *Hum Mutat* 2004; 23: 98. DOI: 10.1002/humu.9205. PMID: 14695538.

27. Al-Maawali A., Rolfs A., Klingenhager M., Yoon G. Hereditary spastic paraplegia associated with axonal neuropathy: a novel mutation of SPG3A in a large family. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011; 12: 143–146. DOI: 10.1097/CND.0b013e318209efc6. PMID: 21321493.

28. de Leva M.F., Filla A., Criscuolo C. et al. Complex phenotype in an Italian family with a novel mutation in SPG3A. *J Neurol* 2010; 257: 328–331. DOI: 10.1007/s00415-009-5311-3. PMID: 19768483.

29. Shin J.W., Jung K.H., Lee S.T. et al. Novel mutation in the ATL1 with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia presented as dysautonomia. *Auton Neurosci* 2014; 185: 141–143. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.06.001. PMID: 24969372.

30. Orlacchio A., Montieri P., Babalini C., Gaudiello F. et al. Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation. *J Neurol* 2011; 258: 1361–1363. DOI: 10.1007/s00415-011-5934-z. PMID: 21336785.

31. Xiao X.W., Du J., Jiao B. et al. Novel *ATL1* mutation in a Chinese family with hereditary spastic paraplegia: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1358–1366. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i11.1358. PMID: 31236401.

32. Yonekawa T., Oya Y., Higuchi Y. et al. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 726–729. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.027. PMID: 25193411.

33. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Наследственные спастические параличи в эпоху секвенирования нового поколения: эпидемиология, проблемы классификации, генетическое разнообразие. *Медицинская генетика* 2018; 17(8): 3–12.

34. Lu C., Li L.X., Dong H.L. et al. Targeted next-generation sequencing improves diagnosis of hereditary spastic paraplegia in Chinese patients. *Mol Med (Berl)* 2018; 96: 701–712. DOI: 10.1007/s00109-018-1655-4. PMID: 29934652.

35. Рыжкова О.П., Кардымон 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.

36. Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Next-generation sequencing study reveals the broader variant spectrum of hereditary spastic paraplegia and related phenotypes. *Neurogenetics* 2019; 20: 27–38. DOI: 10.1007/s10048-019-00565-6. PMID: 30778698.

Информация об авторах

Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., г.н.с. Научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Кадникова Варвара Андреевна — н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Биц Кристиан — д.м.н., г.н.с. отдела клеточных моделей разработки препаратов Биотехнологической компании «Centogene AG», Росток, Германия
Проскокова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО ДГМУ, Хабаровск, Россия
Сермягина Ирина Геннадьевна — врач лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Степанова Анна Александровна — к.м.н., н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Федотов Валерий Павлович — к.м.н., Воронежская медико-генетической консультация, Воронежская областная клиническая больница №1, Воронеж, Россия
Дадали Елена Леонидовна — д.м.н., проф., зав. Научно-консультативным отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Гусева Дарья Михайловна — врач Научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Маркова Татьяна Владимировна — к.м.н., врач Научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия
Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия

26. Sauter S.M., Engel W., Neumann L.M. et al. Novel mutations in the Atlastin gene (SPG3A) in families with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia and evidence for late-onset forms of HSP linked to the SPG3A locus. *Hum Mutat* 2004; 23: 98. DOI: 10.1002/humu.9205. PMID: 14695538.

27. Al-Maawali A., Rolfs A., Klingenhager M., Yoon G. Hereditary spastic paraplegia associated with axonal neuropathy: a novel mutation of SPG3A in a large family. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011; 12: 143–146. DOI: 10.1097/CND.0b013e318209efc6. PMID: 21321493.

28. de Leva M.F., Filla A., Criscuolo C. et al. Complex phenotype in an Italian family with a novel mutation in SPG3A. *J Neurol* 2010; 257: 328–331. DOI: 10.1007/s00415-009-5311-3. PMID: 19768483.

29. Shin J.W., Jung K.H., Lee S.T. et al. Novel mutation in the ATL1 with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia presented as dysautonomia. *Auton Neurosci* 2014; 185: 141–143. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.06.001. PMID: 24969372.

30. Orlacchio A., Montieri P., Babalini C., Gaudiello F. et al. Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation. *J Neurol* 2011; 258: 1361–1363. DOI: 10.1007/s00415-011-5934-z. PMID: 21336785.

31. Xiao X.W., Du J., Jiao B. et al. Novel *ATL1* mutation in a Chinese family with hereditary spastic paraplegia: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1358–1366. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i11.1358. PMID: 31236401.

32. Yonekawa T., Oya Y., Higuchi Y. et al. Extremely severe complicated spastic paraplegia 3A with neonatal onset. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 726–729. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.027. PMID: 25193411.

33. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzkova O.P. [Hereditary spastic paraplegias in the era of next generation sequencing: genetic diversity, epidemiology, classification]. *Meditsinskaya genetika* 2018; 17(8): 3–12. (In Russ.)

34. Lu C., Li L.X., Dong H.L. et al. Targeted next-generation sequencing improves diagnosis of hereditary spastic paraplegia in Chinese patients. *Mol Med (Berl)* 2018; 96: 701–712. DOI: 10.1007/s00109-018-1655-4. PMID: 29934652.

35. 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.)

36. Elert-Dobkowska E., Stepniak I., Krysa W. et al. Next-generation sequencing study reveals the broader variant spectrum of hereditary spastic paraplegia and related phenotypes. *Neurogenetics* 2019; 20: 27–38. DOI: 10.1007/s10048-019-00565-6. PMID: 30778698.

Information about the authors

Galina E. Rudenskaya, D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Varvara A. Kadnikova, researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Christian Beetz, PhD, senior scientist, Research Data Analysis Cellular Models & Drug Development, Centogene AG, Rostock, Deutschland
Tatyana N. Proskokova, D. Sci. (Med.), Prof., Neurology department, Far East State Medical University, Khabarovsk, Russia
Irina G. Semyagina, laboratory geneticist, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Anna A. Stepanova, PhD (Med.), researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Valery P. Fedotov, PhD (Med.), neurologist, Voronezh Medical Genetic Consultation, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia
Elena L. Dadaly, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Darya M. Guseva, geneticist, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Tatiana V. Markova, PhD (Med.), geneticist, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia
Oksana P. Ryzhkova, PhD (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia