

ADRENOLEUKODYSTROFIA I RODZINNE PARAPAREZY SPASTYCZNE

Joanna Pera

Katedra Neurologii UJ CM

#1

29-letni mężczyzna z narastającymi od ok. 2,5 roku trudnościami w chodzeniu

- Głównie skarży się na: uczucie osłabienia i sztywności nóg, trudności w szybkim poruszaniu się, łatwe męczenie
- Jednocześnie z bądź nawet przed kłopotami z chodzeniem pojawiły się trudności w rozpoczęciu mikcji, zaparcia, problemy z erekcją
- Wcześniejsze hospitalizacje w kilku oddziałach neurologicznych
 - ❖ w ramach diagnostyki wykonano m.in.:
 - MRI głowy, odcinka szyjnego, piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa – w opisach: bez patologii mogącej tłumaczyć objawy
 - badanie płynu m-rdz – prawidłowe wyniki, brak prążków oligoklonalnych
 - badania w kierunku neuroboreliozy - negatywne
 - ❖ podejrzenie stwardnienie rozsiane – sterydoterapia bez efektu terapeutycznego (po, IV)

#1

- Dotychczas nie leczył się przewlekłe, aktywny fizycznie
- Neguje wcześniejsze hospitalizacje, urazy, używki
- Wywiad rodzinny:
 - ❖ rodzice bez schorzeń neurologicznych, niespokrewnieni
 - ❖ brat matki l. 50 (kłopoty z chodzeniem) – chyba rozpoznanie SM
 - ❖ 2 dzieci (córka 6l. i syn 2l.) – zdrowe
 - ❖ jedynak
- W badaniu fizykalnym: nn. czaszkowe – w/n; KKG: siła, napięcie mm. w/n, o. ścięgniste żywe, symetryczne; KKD: niedowład większy proksymalnie, większy w KP, wzmożone spastycznie napięcie mm., wygórowane o. ścięgniste obustr.; rzepkotrzęs i stopotrzęs obustr., oo. Babińskiego i Rossolimo obustr.; zaburzenie cz. wibracji do kbgp obustr. w KKD, prawidłowe cz. ułożenia i powierzch.; w pr. Romberga chwieje się po zamknięciu oczu

#1

Młody dorosły

Parapareza spastyczna

+ zaburzenie czucia wibracji

+ zaburzenia autonomiczne

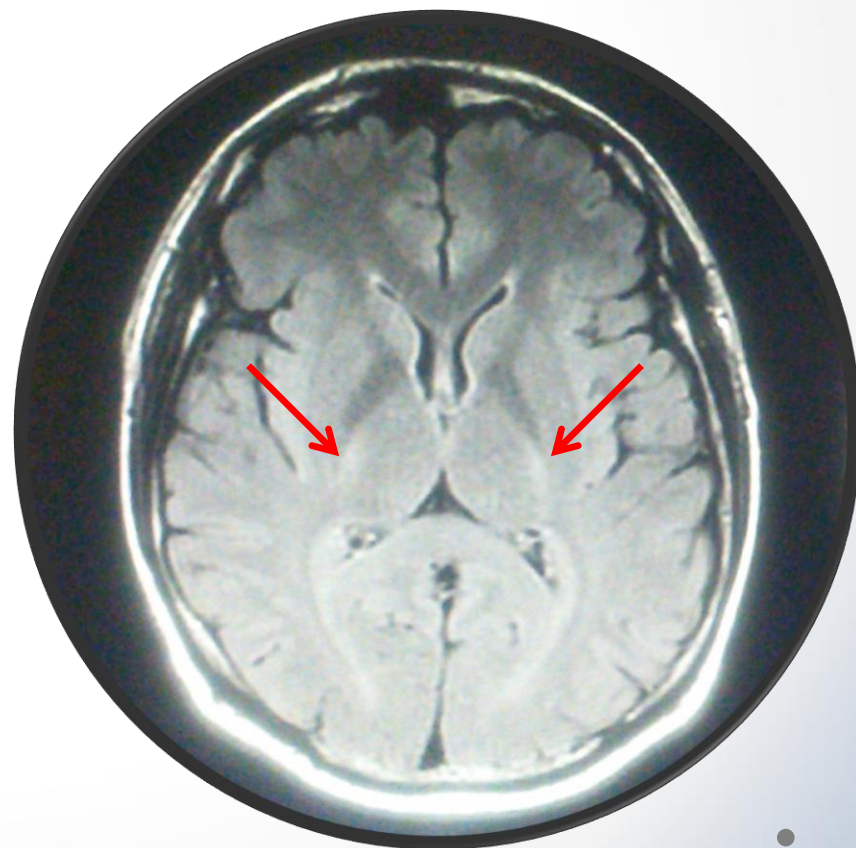
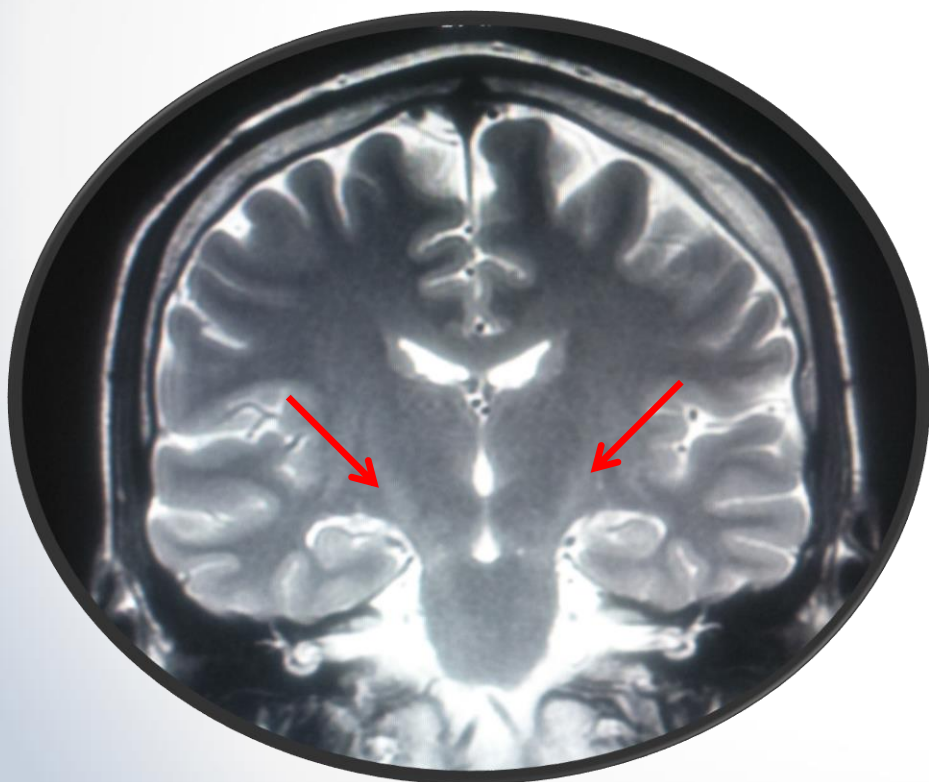
Podstępny początek, postępujący charakter

Wywiad rodzinny? (brat matki)

#1

Neuroobrazowanie

MRI głowy opisane jako prawidłowe



#1

Diagnostyka cd.

- Krew:
 - ❖ morfologia, glc, Na, K, kreatynina, CK, pr. wątrobowe, wit. B12, kortyzol – w/n
 - ❖ negatywne: ANA, ANCA, markery nowotworowe, paraneoplastyczne
- Badanie neurofizjologiczne – w/n
- VEP, BAER – w/n
- Badanie okulistyczne - w/n
- Kolor skóry – w/n, łysienie

#1

A co z wujem?

Parapareza spastyczna postępująca przewlekła
+ niewydolność kory nadnerczy (raczej pierwotna)
+ brat matki – męczyzna pokolenie wyżej



ADRENOLEUKODYSTROFIA?

ALE:

brak neuropatii, VEP w/n, kortyzol – w/n

#1

✘ **VLCFA** (kwasy tłuszczowe o bardzo długich łańcuchach)

$C24:0/C22:0 = 1,750$ (N: $<0,960$)

$C26:0/C22:0 = 0,060$ (N: $<0,030$)

✘ **Gen *ABCD1*** – wariant c.1208T>G, p. Met403Arg

wariant nie opisany dotąd, Met w pozycji 403 wysoce konserwatywna



ADRENOLEUKODYSTROFIA

Wuj – ten sam wariant *ABCD1*, nieprawidłowe VLCFA

Matka i jej matka – ta sama mutacja (nosicielki)

Adrenoleukodystrofia

- Rzadka genetycznie uwarunkowana choroba metaboliczna
- Najczęstsza choroba peroksysomalna – 1 na 17 000 noworodków (obu płci), cały świat
- Gen **ABCD1** na chromosomie X
- Upośledzenie peroksysomalnej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (**VLCFA \geq C22**) \Rightarrow akumulacja VLCFA w osoczu i innych tkankach (m.in. istota biała mózgu, rdzenia kręgowego, kora nadnerczy)
- Choroba postępująca
 - ✘ przed-objawowi mężczyźni najpewniej rozwiną objawy neurologiczne lub endokrynologiczne (ch. Addisona); u mężczyzn z izolowaną ch. Addisona mogą pojawić się objawy neurologiczne; w ciągu 10 lat 20% chorych z AMN (adrenomieloneuropatia) będzie mieć objawy z mózgowia
 - ✘ presymptomatyczne kobiety mają wysokie ryzyko AMN

Adrenoleukodystrofia – diagnostyka

- Pomiar VLCFA we krwi
- U 15% kobiet - wynik VLCFA może być fałszywie ujemny
- **Potwierdzenie – badanie genetyczne – *ABCD1* jest jedynym genem sprawczym (> 600 znanych mutacji, ok. 4% *de novo*)**
- **U kogo podejrzewać?**
 - ✘ Osoby płci męskiej z ch. Addisona (o ile nie ma steroido-21-hydroksylazy lub p/ciał narządowo-specyficznych)
 - ✘ Młodzi chłopcy i dorośli mężczyźni z zaburzeniami poznawczymi i objawami neurologicznymi oraz radiologicznymi (uszkodzenie istoty białej w MRI głowy)
 - ✘ Kobiety z przewlekłą mielopatią (najpewniej niedodiagnozowane)

Table 1 The X-ALD phenotypes

	CCALD	AdoICALD	ACALD	AMN		Addison only	Women with X-ALD
				No cerebral disease	Cerebral disease		
Frequency (%)	31 - 35	4 - 7	2 - 5	40 - 46	20% of AMN patients over a period of 10 years	Decreasing with age	unknown how many are symptomatic
Age at onset	2.5 - 10	10 - 21	> 21	> 18	> 18	> 2	highly variable, mostly > 40
Myelopathy	-	Possible at a preclinical stage	+ or -	+	+	-	+
White matter lesions on brain MRI	Extensive	Extensive	Extensive	Wallerian degeneration of the corticospinal tracts in brain-stem, pons and internal capsules	parieto-occipital, frontal, or involving the centrum semiovale	-	Very rare Wallerian degeneration of the corticospinal tracts in brain-stem, pons and internal capsules is less common than in males with AMN
Behavioral and cognitive disorder	+	+	+	-	+	-	Very rare
Peripheral neuropathy	-	rare	possible	Sensory-motor, mostly axonal, rarely demyelinating	Sensory-motor, mostly axonal	-	+/-
Endocrine disorder	often AD	often AD	often AD	often AD and testicular insufficiency	often AD and testicular insufficiency	AD	AD rare (< 1%)
Progression	rapid	rapid	rapid	slow	rapid	-	slow

- = absent; + = present; CCALD = childhood cerebral ALD; AdoICALD = adolescent cerebral ALD; ACALD = adult cerebral ALD; AMN = adrenomyeloneuropathy; AD = Addison-disease.

Rozpoznanie i co dalej?

- Olej Lorenze'a – niepewna skuteczność u dorosłych
- Przeszczep szpiku? Terapia genowa?

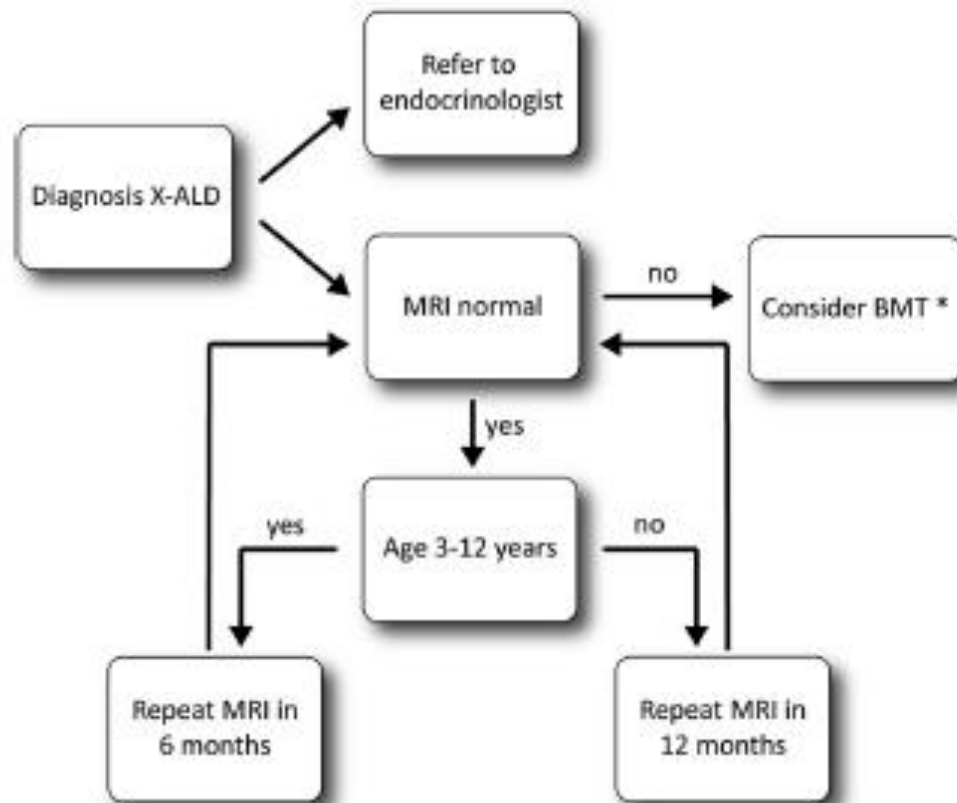


Figure 5 Flowchart describing the outpatient management of X-ALD. *If there is no gadolinium enhancement present, consider arrested cerebral ALD and repeat the MRI in 3 months.

#2

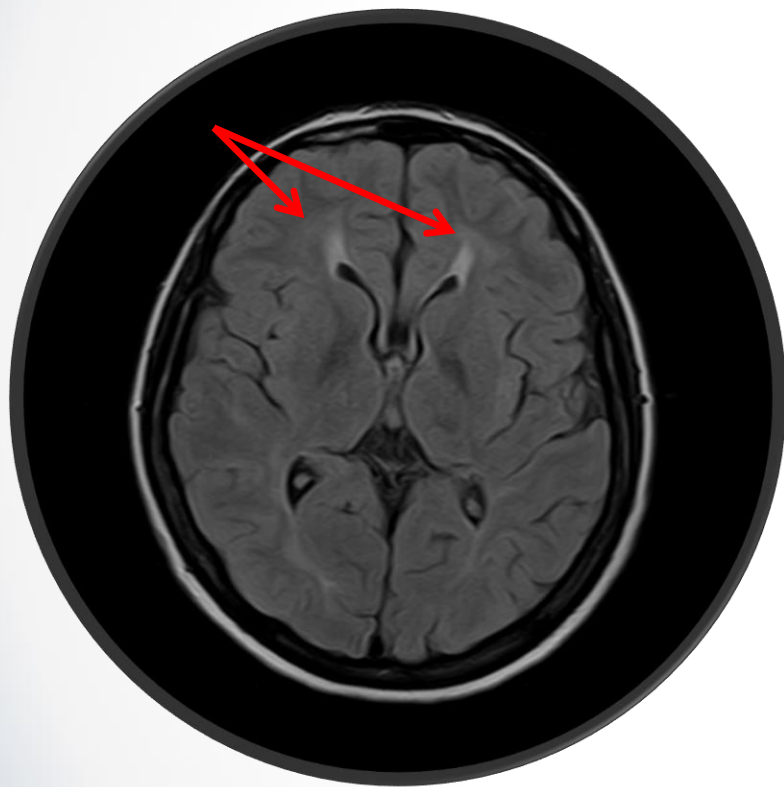
19-letnia kobieta z narastającymi od ok. 6 miesięcy zaburzeniami chodu

- Od wczesnego dzieciństwa zaburzenia chodu, równowagi, opóźnienie umysłowe
- Obciążony wywiad okołoporodowy
- Rodzeństwo (siostra 18l., brat 5l.) zdrowe
- Rodzice zdrowi, niespokrewnieni
- Trzykrotnie hospitalizowana z powodu zaburzeń chodu i równowagi
 - ❖ MRI głowy – anomalia rozwojowa OUN (hipoplazja przedniej części ciała modzelowatego, jama przegrody przezroczystej)
 - ❖ MRI L/S – dyskopatia L4/5

#2

- W badaniu fizykalnym: spowolniała psychoruchowo, prawidłowo zorientowana auto- i allopsychicznie; parapareza spastyczna z wygórowanymi o. ścięgnistymi, o. Babińskiego obustr., wydrążone stopy, nie stoi na piętach
- Bad. neurofizjologiczne: przewlekłe uszkodzenie dolnego neuronu ruchowego o typie komórkowo-aksonalnym + radikulopatia L/S

#2 neurobrazowanie



#2

Młoda osoba

Objawy neurologiczne od dzieciństwa

Parapareza spastyczna + DNR + zaburzenia równowagi + opóźnienie umysłowe

+ cienkie ciało modzelowate

+ negatywny wywiad rodzinny

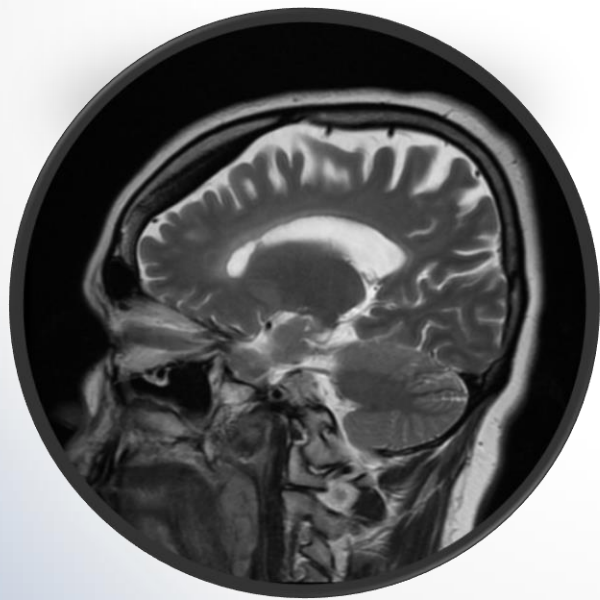
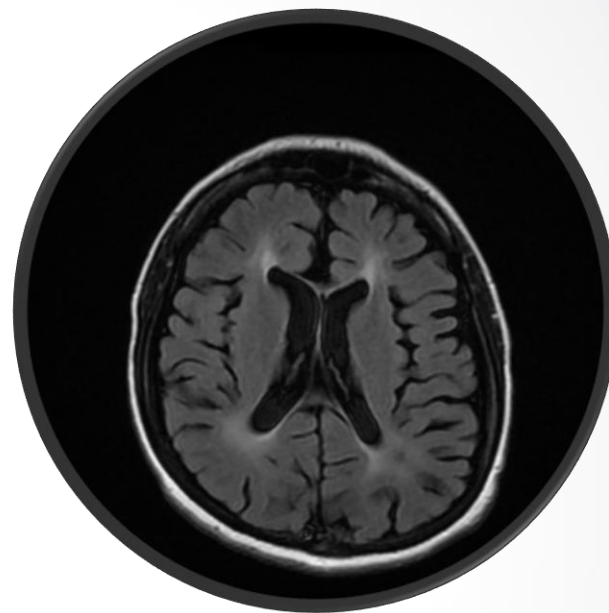
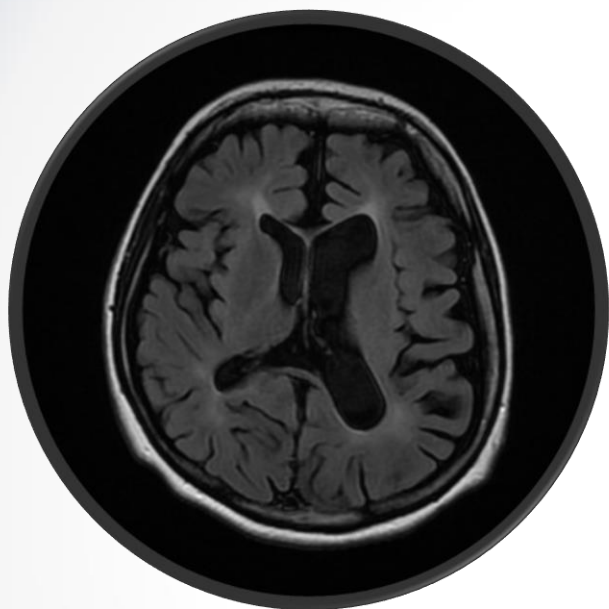
Złożona parapareza spastyczna

#3 i #4

2 siostry: 30 l. i 32 l. z narastającym od 14 l. i kilku lat osłabieniem kończyn dolnych, zaburzeniami chodu, niewyraźną mową

- 1 siostra zdrowa
- Rodzice zdrowi, niespokrewnieni
- Wielokrotne hospitalizacje w oddziałach neurologicznych:
 - ❖ MRI głowy: ścieńczenie ciała modzelowatego
 - ❖ Bad. neurofizjologiczne: uszkodzenie DNR o typie komórkowo-aksonalnym
 - ❖ Biopsja mięśnia prawidłowa
 - ❖ Wykluczone: choroby spichrzeniowe, SCA 1, 2, 3, 6, 8

#3 i #4 neuroobrazowanie



#3 i #4

Młode osoby – rodzeństwo

Objawy neurologiczne od dzieciństwa

Parapareza spastyczna + DNR + zaburzenia równowagi + opóźnienie umysłowe

+ cienkie ciało modelowate

+ wywiad rodzinny (siostra)

Złożona parapareza spastyczna

***SPG11* – heterozygoty**

p.Glu1026fs/c.3075dupA i p.Leu491fs/c.1471_1472delCT

 **RODZINNA PARAPAREZA SPASTYCZNA TYP 11**

Differential diagnosis of Hereditary Spastic Paraplegia

I. Acquired myelopathies

Structural changes	Chiari type I malformation, atlanto-axial subluxation, cervical spondylotic myelopathy
Demyelinating disorders	Multiple sclerosis, neuromyelitis optica
Neuroinfectious diseases	HTLV-I/II, CMV, HIV, schistosomiasis, syphilis
Vascular diseases	Spinal cord infarction, arteriovenous shunts, fibrocartilaginous embolism, posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement
Neoplastic diseases	B cell lymphoma, ependymoma, astrocytoma
Nutritional diseases	Cobalamin deficiency, copper deficiency
Paraneoplastic syndromes	Anti-CRMP-5/CV2, anti-GAD, anti-Hu, anti-amphiphysin

II. Inherited metabolic diseases (Metabolic spastic paraparesis)

Homocysteine remethylation defects	Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency, cobalamin C deficiency
Urea cycle disorders	Arginase deficiency, hyperonithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria
Dopamine synthesis defects	GTP-cyclohydrolase deficiency, tetrahydrobiopterin deficiency, sepiapterin reductase deficiency
Peroxisomal disorders	Adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, alpha-methylacyl-CoA racemase deficiency
Lysosomal diseases	Krabbe disease, Gaucher's disease, metachromatic leukodystrophy, adult onset polyglucosan body disease, GM1/GM2 gangliosidosis
Other neurometabolic disorders	Biotinidase deficiency, non-ketotic hyperglycinaemia, phenylketonuria, cerebral folate deficiency syndrome, homocarnosinosis, cerebrotendinous xanthomatosis, Sjögren-Larsson syndrome

III. Other neurodegenerative diseases

Spastic ataxias	SPAX, ARSACS
Motor neuron disease	Primary lateral sclerosis, juvenile familial amyotrophic lateral sclerosis
Spinocerebellar ataxias	SCA3, SCA1
Inherited dementias	<i>PSEN1</i> -related disorders

Table 3 Main clinical and neuroimaging findings of each hereditary spastic paraplegia (HSP) subtype

HSP subtype (<i>gene</i> ; locus)	Clinical and neuroimaging findings
SPG1 (<i>LICAM</i> ; Xq28)	XLR; Gareis–Mason syndrome; MASA syndrome, CRASH syndrome; hydrocephalus, agenesis of the corpus callosum
SPG2 (<i>PLP1</i> ; Xq22.2)	XLR; nystagmus, optic atrophy, severe hypomyelination
SPG3A (<i>ATL1</i> ; 14q22.1)	AD; rarely optic atrophy, seizures and thin corpus callosum
SPG4 (<i>SPAST</i> ; 2p22.3)	AD; classical Strümpell–Lorrain disease
SPG5A (<i>CYP7B1</i> ; 8q12.3)	AR; cerebellar ataxia, spastic ataxia, optic atrophy
SPG6 (<i>NPA1</i> ; 15q11.2)	AD; postural tremor, seizures
SPG7 (<i>SPG7</i> ; 16q24.3)	AR; cerebellar ataxia, chronic progressive external ophthalmoplegia, cerebellar atrophy
SPG8 (<i>KIAA0196</i> ; 8q24.13)	AD; lower limb distal amyotrophy
SPG9A (<i>ALDH18A1</i> ; 10q24.1)	AD; CMNSS, SPACGR, cerebellar ataxia, ALS-like
SPG9B (<i>ALDH18A1</i> ; 10q24.1)	AR; facial dysmorphism, tremor, mental retardation, microcephaly, atrophy of the corpus callosum
SPG10 (<i>KIF5A</i> ; 12q13.3)	AD; rarely with Parkinsonism, cerebellar ataxia, neuropathy, distal amyotrophy, cognitive decline
SPG11 (<i>SPG11</i> ; 15q21.1)	AR; cerebellar ataxia, mental retardation, parkinsonism, distal amyotrophy, maculopathy, thin corpus callosum, “ears-of-the-lynx” sign, mild white matter changes
SPG12 (<i>RTN2</i> ; 19q13.32)	AD; classical pure HSP
SPG13 (<i>HSPD1</i> ; 2q33.1)	AD; classical pure HSP, marked spasticity
SPG14 (3q27–q28)	AR; distal motor neuropathy, mental retardation
SPG15 (<i>ZFYVE26</i> ; 14q24.1)	AR; Kjellin syndrome, distal amyotrophy, hearing loss, retinal degeneration, neuropathy, psychosis, cerebellar ataxia, levodopa-responsive Parkinsonism, epilepsy; thin corpus callosum, mild white matter changes
SPG16 (Xq11.2–q23)	XLR; motor aphasia, mental retardation, maxillary hypoplasia, short and thick distal phalanges
SPG17 (<i>BSCL2</i> ; 11q12.3)	AD; Silver syndrome, ALS-like phenotype, prominent thenar and interosseal musculature wasting
SPG18 (<i>ERLIN2</i> ; 8p11.23)	AR; severe spasticity, seizures, mental retardation, multiple joint contractures
SPG19 (9q)	AD; mild neuropathy
SPG20 (<i>SPG20</i> ; 13q13.3)	AR; Troyer syndrome, multiple dysmorphisms, distal amyotrophy; rarely cerebellar ataxia, tongue dyspraxia, cerebellar atrophy, mild white matter changes
SPG21 (<i>ACPP3</i> ; 15q22.31)	AR; MAST syndrome, cognitive decline, extrapyramidal and cerebellar signs, neuropathy, thin corpus callosum, frontotemporal atrophy
SPG22 (<i>SLC16A2</i> ; Xq13.2)	XLSD; cerebellar ataxia, mental retardation, dystonia, typical dysmorphisms, hypomyelinating leukodystrophy
SPG23 (2q24–q32)	AR; Lison syndrome, patchy vitiligo, hyperpigmentation of exposed areas, lentigenes, facial features, mental retardation, mild neuropathy
SPG24 (13q14)	AR; pure HSP
SPG25 (6q23.3–q24.1)	AR; “familial intervertebral disk disease”
SPG26 (<i>BAGLNT1</i> ; 12p11.1–q14)	AR; mental retardation, neuropathy, distal amyotrophy, cerebellar ataxia, nystagmus, dystonia, dyskinesias
SPG27 (10q22.1–q24.1)	AR; typical pure HSP
SPG28 (<i>DDHDI</i> ; 14q22.1)	AR; typical pure HSP
SPG29 (1p31.1–p21.1)	AD; hearing loss, genetic anticipation, hiatal hernia
SPG30 (<i>KIF1A</i> ; 2q37.3)	AR; mild neuropathy, mild cerebellar ataxia, mild cerebellar atrophy
SPG31 (<i>REEP1</i> ; 2p11.2)	AD; distal amyotrophy
SPG32 (14q12–q21)	AR; mild mental retardation
SPG33 (<i>ZFYVE27</i> ; 10q24.2)	AD; pure HSP
SPG34 (Xq24–q25)	XLR; Brazilian family, pure HSP

Table 3 (continued)

HSP subtype (<i>gene</i> ; locus)	Clinical and neuroimaging findings
SPG35 (<i>FA2H</i> ; 16q23.1)	AR; FAHN syndrome, cognitive decline, cerebellar ataxia, dystonia, optic atrophy, leukodystrophy, brain iron accumulation; rarely strabismus and seizures
SPG36 (12q23-q24)	AD; neuropathy
SPG37 (8p21.1-q13.3)	AD; pure HSP
SPG38 (4p16-p15)	AD; ALS-like phenotype, Silver syndrome-like
SPG39 (<i>PNPLA6</i> ; 19p13.2)	AR; Troyer syndrome-like, marked distal amyotrophy, cerebellar and thoracic spinal cord atrophy
SPG40 (unknown)	AD; pure HSP, genetic anticipation
SPG41 (11p14.1-p11.2)	AD; pure HSP
SPG42 (<i>SLC33A1</i> ; 3q25.31)	AD; pure HSP
SPG43 (<i>CI9ORF12</i> ; 19q12)	AR; Malian and Brazilian families, severe amyotrophy, multiple contractures
SPG44 (<i>GJC2</i> ; 1q42.13)	AR; cerebellar ataxia, mental retardation, hearing loss, seizures, painful spasms, thin corpus callosum, hypomyelinating leukodystrophy
SPG45/SPG65 (<i>NTSC2</i> ; 10q24.32-q24.33)	AR; mental retardation, optic atrophy, joint contractures, strabismus, nystagmus, dysplastic corpus callosum, white matter changes
SPG46 (<i>GBA2</i> ; 9p13.3)	AR; cerebellar ataxia, mental retardation, head tremor, congenital cataracts, hearing loss, small testicles, cerebellar atrophy, thin corpus callosum
SPG47 (<i>APMB1</i> ; 1p13.2)	AR; neonatal hypotonia, mental retardation, dysmorphisms, stereotypic laughter, shy character, spastic tongue protrusion, dystonia, late-onset febrile seizures, thin corpus callosum, white matter changes
SPG48 (<i>AP5Z1</i> ; 7p22.1)	AR; pure HSP, mild cervical spine hyperintensities
SPG49 (<i>TECPR2</i> ; 14q32.31)	AR; mental retardation, cerebellar ataxia, complicated gastroesophageal reflux, recurrent respiratory infections, dysmorphisms, recurrent central apnea, seizures, thin corpus callosum, cerebellar atrophy
SPG50 (<i>APMM1</i> ; 7q22.1)	AR; neonatal hypotonia, mental retardation, strabismus, dysmorphisms, infantile-onset seizures, ventriculomegaly, thin corpus callosum, white matter changes
SPG51 (<i>APME1</i> ; 15q21.2)	AR; neonatal hypotonia, mental retardation, short stature, dysmorphisms, shy character, stereotypic laughter, seizures, nystagmus, joint contractures, marked leukodystrophy, ventriculomegaly, cerebellar atrophy
SPG52 (<i>APMS1</i> ; 14q12)	AR; neonatal hypotonia, mental retardation, joint contractures, smiling attitude, shy character, dysmorphisms
SPG53 (<i>IPS37A</i> ; 8p22)	AR; mental retardation, dystonia, pectus carinatum, hypertrichosis
SPG54 (<i>DDHD2</i> ; 8p11.23)	AR; mental retardation, joint contractures, dysmorphisms, strabismus, optic nerve hypoplasia, thin corpus callosum, white matter changes, abnormal lipid peaks
SPG55 (<i>CI2ORF65</i> ; 12q24.31)	AR; progressive visual loss, optic atrophy, strabismus, distal neuropathy, mental retardation, mild facial dysmorphisms, hypoplastic corpus callosum
SPG56 (<i>CYP2U1</i> ; 4q25)	AR; neuropathy, dystonia, mental retardation, white matter changes, thin corpus callosum, basal ganglia calcification
SPG57 (<i>TFG</i> ; 3q12.2)	AR; optic atrophy, neuropathy, contractures
SPG58 (<i>KIF1C</i> ; 17p13.2)	AR; cerebellar ataxia, hypodontia, mental retardation, microcephaly, short stature, fragmentary clonus, chorea, white matter changes
SPG59 (<i>USP8</i> ; 15q21.2)	AR; pure HSP
SPG60 (<i>WDR48</i> ; 3p22.2)	AR; nystagmus, neuropathy
SPG61 (<i>ARL6IP1</i> ; 16p12.3)	AR; severe neuropathy, severe mutilating acropathy
SPG62 (<i>ERLINT</i> ; 10q24.31)	AR; cerebellar ataxia, distal amyotrophy
SPG63 (<i>AMPD2</i> ; 1p13.3)	AR; short stature, white matter changes, thin corpus callosum
SPG64 (<i>ENTPDI</i> ; 10q24.1)	AR; mental retardation, microcephaly, delayed puberty, mild white matter changes

Table 3 (continued)

HSP subtype (<i>gene</i> ; locus)	Clinical and neuroimaging findings
SPG66 (<i>ARSI</i> ; 5q32)	AR; severe neuropathy, thin corpus callosum, colpocephaly, cerebellar hypoplasia
SPG67 (<i>PGAP1</i> ; 2q33.1)	AR; global developmental delay, hand tremor, agenesis of the corpus callosum, cerebellar vermis hypoplasia, hypomyelination
SPG68 (<i>FLRT1</i> ; 11q13.1)	AR; mild amyotrophy, nystagmus, optic atrophy; without marked spasticity
SPG69 (<i>RAB3GAP2</i> ; 1q41)	AR; mental retardation, deafness, cataracts
SPG70 (<i>MARS</i> ; 12q13.3)	AD; mild mental retardation, nephrotic syndrome
SPG71 (<i>ZFR</i> ; 5p13.3)	AR; pure HSP; thin corpus callosum
SPG72 (<i>REEP2</i> ; 5q31.2)	AR/AD; postural tremor
SPG73 (<i>CPT1C</i> ; 19q13.33)	AD; mild amyotrophy
SPG74 (<i>IBA57</i> ; 1q42.13)	AR; neuropathy, optic atrophy
IAHSP (<i>ALS2</i> ; 2q33.1)	AR; ascending phenotype, marked pyramidal hypersignal
SPOAN (<i>KLC2</i> ; 11q13.2)	AR; Brazil, Egypt; nystagmus, optic atrophy, hyperhidrosis, marked acoustic startle reflex, distal amyotrophy, neuropathy; Parkinsonism; mild spine atrophy
CPSQ-1 (<i>GADI</i> ; 2q31.1)	AR; mental retardation, occasional seizures, microcephaly, multiple contractures
Spastic paraplegia with deafness	XL; tremor, cataracts, deafness, short stature, hypogonadism
<i>BICD2</i> -associated HSP (9q22.31)	AR; amyotrophy
<i>CCT5</i> -associated HSP (5p15.2)	AR; Cavanagh variant, severe neuropathy, mutilating acropathy, vagal hyperactivity, mild spine atrophy
<i>FAM134B</i> -associated HSP (5p15.1)	AR; painless neuropathy, mutilating acropathy, hyperhidrosis
<i>EXOSC3</i> -associated HSP (9p13.2)	AR; short stature, mental retardation, cerebellar ataxia, strabismus, distal amyotrophy, tongue atrophy, adducted thumbs, cerebellar atrophy, enlarged cisterna magna
<i>LYST</i> -associated HSP (1q42.3)	AR; cerebellar ataxia, neuropathy, thoracic spine and cerebellar atrophy
<i>GRID2</i> -associated HSP (4q22.1-q22.2)	AR; cerebellar ataxia, frontotemporal dementia, lower motor neuron syndrome, ALS-like phenotype, cerebellar atrophy
<i>IFIH1</i> -related HSP (2q24.2)	AD; British families, multisystem inflammatory disorders
<i>ADARI</i> -related HSP (1q21.3)	AD; pure HSP, high interferon-1 levels
<i>RNASEH2B</i> -related HSP (13q14.3)	AD; pure HSP, unspecific white matter changes
<i>KLC4</i> -associated HSP (6p21.1)	AR; joint contractures, marked pyramidal tract hypersignal, thin corpus callosum, white matter changes, cerebellar atrophy, dentate nucleus hypersignal
<i>PMCA4</i> -associated HSP (1q32.1)	AD; Chinese families, pure HSP
<i>MAG</i> -associated HSP (19q13.12)	AR; mental retardation, cerebellar ataxia, amyotrophy
<i>TUBB4A</i> -related HSP (19p13.3)	AR; cerebellar ataxia, hypomyelinating leukodystrophy
<i>FARS2</i> -associated HSP (6p25.1)	AR; pure HSP
<i>DNM2</i> -associated HSP (19p13.2)	AD; pure HSP
<i>MT-CO3</i> gene mutations	Mitochondrial; mental retardation, ophthalmoplegia, severe lactic acidosis, Leigh-like features, COX deficiency
<i>MT-TI</i> gene mutations	Mitochondrial; cerebellar ataxia, mental retardation, chronic progressive external ophthalmoplegia; normal muscle biopsy; cardiomyopathy, hearing loss, diabetes
<i>MT-ND4</i> gene mutations	Mitochondrial; visual loss (Leber-like)
<i>MT-ATP6</i> gene mutations	Mitochondrial; neuropathy, normal lactate, normal muscle biopsy

AD autosomal dominant; AR autosomal recessive; *XLR* X-linked recessive; *XLSD* X-linked semi-dominant; *ALS* amyotrophic lateral sclerosis; *MASA* mental retardation, aphasia, shuffling gait, and adducted thumbs; *CRASH* corpus callosum hypoplasia, retardation, adducted thumbs, spastic paraplegia, and hydrocephalus; *CMVSS* cataracts with motor neuronopathy, short stature, and skeletal abnormalities; *SPH CGR* spastic paraparesis with amyopathy, cataracts, and gastroesophageal reflux; *FAHN* fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration [1–3]

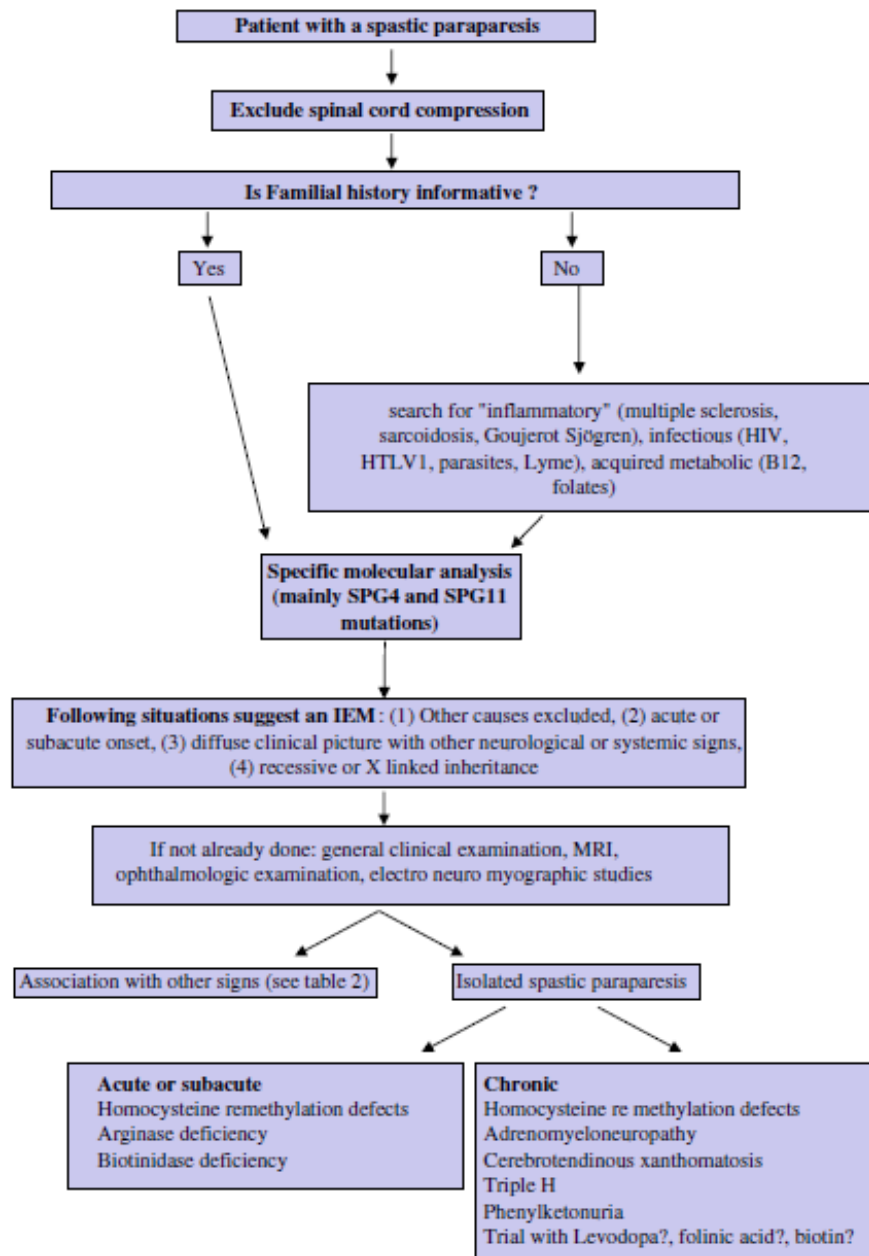


Fig. 1 Diagnostic approach in an adult patient with spastic paraparesis

Suspected HSP case
(spastic paraparesis or tetraparesis with/without sphincter disturbance with/without positive familial history)

Negative screening for acquired and common neurometabolic diseases (i.e. AMN/X-ALD)

STEP 1

Pure HSP
(spastic paraparesis)

Complicated HSP
(Spastic paraparesis-plus; positive screening for systemic and other neurological complications)

STEP 4

STEP 2

Familial history?

STEP 3

YES

NO

- Gene panel testing based on familial pattern of inheritance (Table 1).
 - AR: *SPG11*, *SPG15*, *SPG5A*, *SPG7*, *SACS*, *SPG20*, *SPG21*, *SPG35*.
 - AD: *SPG17*, *SPG4* (rare).
 - If marked genetic anticipation, test for *SPG29*.

- Specific clinical and neuroimaging findings:
 - Neuroimaging findings (Table 4): thin corpus callosum, "ears-of-the-lynx" sign, leukodystrophy, hypomyelination, hydrocephalus, basal ganglia changes (NBIA-like, Leigh-like, calcification).
 - ALS-like phenotype: *SPG17* (AD), *SPG15* (AR)
 - Epilepsy: *SPG11*.
 - Cerebellar ataxia: *SPG7*.
 - Movement disorders: *SPG11*, *SPG35*.
 - Optic atrophy: *SPG15*. If negative, test for *SPG11*.
 - Ophthalmoparesis/ptosis: *SPG7*. If negative, evaluate and test for mitochondrial HSP.
 - Central apnea: *SPG49*.
 - Skin lesions: *SPG23*, *IFIH1*.
 - Peripheral neuropathy/mental retardation: *SPG11*.
 - Hearing loss/cataracts/dysmorphisms: expanded gene panel testing or WES/NGS approach (Table 4).

- <10 years of age at onset:
 - *SPG3A*: if negative testing, test for *SPG4*.
 - *SPG4*: if negative testing, apply gene panel testing for early-onset or very early-onset AD/AR HSP (Table 4).

- >10 years of age at onset:
 - *SPG4*: if negative testing, test for *SPG3A*.
 - *SPG3A*: if negative testing, apply gene panel testing for AD/AR HSP, based on familial history.
 - AD: *SPG10*, *SPG31*, *SPG6*, *SPG8*, *SPG13*, *SPG42*.
 - AR (very rare): *SPG11*, *SPG7*.
 - If marked genetic anticipation, test for *SPG40*.

- WES/NGS or complete (expanded) gene panel testing.