

Редкие аутосомно-рецессивные спастические пареплегии

Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Чухрова А.Л., Маркова Т.В., Рыжкова О.П.

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

Актуальность. Наследственные спастические пареплегии (НСП) – одна из наиболее гетерогенных групп наследственных нервных болезней, насчитывающая около 80 клинико-генетических форм (SPG) с хронологической нумерацией. Методы высокопроизводительного экзомного секвенирования (MPS) принципиально расширили возможности выделения новых SPG и практической ДНК-диагностики. В ФГБНУ МГНЦ проводится первое в России комплексное клинико-молекулярное исследование НСП на основе MPS и ряда дополнительных методов ДНК-анализа. Группа верифицированных случаев насчитывает 114 семей с 20 различными формами, включая редкие аутосомно-рецессивные (AP) формы, мало известные генетикам и неврологам.

Цель: представить первые российские наблюдения редких AP форм: SPG5, SPG26, SPG35 и SPG39, связанных соответственно с генами *CYP7B1*, *B4GALNT1*, *FA2H* и *PNPLA6*, участвующими в разных звеньях липидного обмена.

Методы. Первичная группа включала около 200 российских семей с предварительным клиническим диагнозом НСП или сходных болезней; основная группа: 114 семей с диагностированной формой SPG; материал статьи: 4 семьи. Использованы методы: клинико-генеалогический, кастомная MPS-панель «пареплегии» (64 гена); секвенирование по Сэнгеру; мультиплексная-лигаза зависящая амплификация MLPA (выборочно); полноэкзомное секвенирование WES (выборочно); биоинформатический анализ.

Результаты: подгруппа AP SPG включила 22 семьи/12 форм. Представленные 4 формы выявлены в единичных семьях. **SPG5:** подросток 17 лет в русской семье; начало в 15 лет, умеренный спастический парепарез, легкая сопутствующая атаксия. Генотип *CYP7B1*: ранее описанные мутации с.334C>T (p.Arg112Ter)/с.1190C>T (p.Pro397Leu) у больного и здоровой сестры 8 лет (доклиническая стадия), родители – гетерозиготные носители. **SPG26:** мальчик 13 лет в неинбредной русской семье; начало в раннем детстве, медленно прогрессирующий спастический парепарез, дизартрия, когнитивные и поведенческие нарушения, нормальная МРТ. Генотип *B4GALNT1*: новая мутация с.1514G>C (p.Arg505Pro) в гомозиготном состоянии у больного, в гетерозиготном – у родителей. Случай SPG26 – 14-й описанный в мире, гомозиготность по мутации, вызывающей очень редкую форму SPG, в неинбредной русской семье необычна. **SPG35:** мальчик 5 лет в этнически смешанной семье (мать русская, отец татарско-бурятского происхождения) из Сибири; начало в 4 года, быстро прогрессирующий спастический парепарез без других симптомов, нормальная МРТ. Генотип *FA2H*: ранее описанная мутация с.805C>T (p.Arg269Cys) и новая мутация с.106C>T (p.Leu36Phe). **SPG39:** мальчик 10 лет в русско-татарской семье; начало в 5 лет, умеренный спастический парепарез без других симптомов. Генотип *PNPLA6*: описанная ранее интронная мутация с.199-2A>T / новая мутация с.2033G>A (p.Gly678Asp), родители – гетерозиготные носители.

Выводы. НСП у российских больных представлены широким спектром клинико-генетических форм, включая редкие AP SPG в неинбредных русских и в этнически смешанных семьях. Случаи SPG5, SPG26, SPG35 и SPG39 – первые российские описания. Из найденных в 4 генах 7 мутаций три ранее не описаны. MPS – метод выбора ДНК-диагностики болезней с выраженной генетической гетерогенностью, таких, как НСП.

Ключевые слова: спастические пареплегии типов 5, 26, 35, 39; гены *CYP7B1*, *B4GALNT1*, *FA2H*, *PNPLA6*; панельное экзомное секвенирование, мутации, фенотипы

Для цитирования: Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Чухрова А.Л., Маркова Т.В., Рыжкова О.П. Редкие аутосомно-рецессивные спастические пареплегии. *Медицинская генетика* 2019; 18(11): 26-35.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-35

Автор для корреспонденции: Руденская Галина Евгеньевна; **e-mail:** rudenskaya@med-gen.ru

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.11.2019

Rare autosomal recessive spastic paraplegias**Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Chukhrova A.L., Markova T.V., Ryzhkova O.P.**Research Centre for Medical Genetics,
Moscow, Russia

Objective: hereditary spastic paraplegias (HSP) are a heterogeneous group including about 80 forms: SPGs (Spastic Paraplegia Gene) numbered chronologically. Massive parallel sequencing MPS greatly improved possibilities of new SPGs disclosure and of practical DNA diagnostics. First Russian HSP complex investigation of HSP using MPS is being performed in FSBI PCMG. By now, the group of genetically diagnosed cases numbers 114 families with 20 different SPGs, including rare autosomal recessive forms poorly known to geneticists and neurologists.

Aim: to present first Russian cases of rare autosomal recessive (AR) forms: SPG5, SPG26, SPG35, and SPG39. The genes, *CYP7B1*, *B4GALNT1*, *FA2H*, and *FA2H* correspondingly, are involved in lipid metabolism.

Materials: initial group: about 200 Russian families with preliminary clinical diagnosis of HSP or alike disorders; index group: 114 SPG-confirmed families; paper material: the four families.

Methods: clinical investigation, genealogical analysis; molecular methods: custom MPS-panel "paraplegias" (63 genes), Sanger sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification MLPA (selectively), whole-exome sequencing WES (selectively); bioinformatic analysis.

Results. Subgroup of AR SPG included 22 families/12 forms. SPG5, 26, 35, 39 were detected in single families. **SPG5:** a 17-year-old youth in a Russian family; onset in 15 years, moderate spastic paraparesis, mild ataxia; *CYP7B1* genotype: two earlier reported mutations .334C>T (p.Arg112Ter) и c.1190C>T (p.Pro397Leu) in the patient and in unaffected younger sister (preclinical stage), parents – heterozygous carriers. **SPG26:** a 13-year old boy in a Russian non-consanguineous family; early-childhood onset, slowly progressing paraparesis, dysarthria, cognitive and behavioral impairment; *B4GALNT1* genotype: novel homozygous mutation c.1514G>C (p.Arg505Pro) in the boy, heterozygosity in parents; homozygosity for a very rare gene (14th SPG26 world case) in a Russian non-consanguineous family is unusual. **SPG35:** a 5-year-old boy in a Siberian ethnically mixed family (Russian mother, father of Tatar-Buryat ethnicity); onset in 4 years, rapidly progressing paraparesis with no other signs, normal MRI; *FA2H* genotype: reported earlier c.805C>T (p.Arg269Cys) / novel c.106C>T (p.Leu36Phe). **SPG39:** a 10-year-old boy in a Russian-Tatar family; onset in 5 years, slowly progressing paraparesis with no other signs; *PNPLA6* genotype: reported earlier intronic c.199-2A>T novel c.2033G>A (p.Gly678Asp), parents – heterozygous carriers.

Conclusions. HSP in Russian patients present a wide spectrum including rare AR SPG in non-consanguineous Russian families and in families of mixed ethnicity. Our SPG5, SPG26, SPG35 and SPG39 cases are first in Russia; of 7 mutations detected in the 4 genes 3 mutations were novel. MPS is method of choice in DNA diagnostics of heterogeneous disorders like HSP.

Key words: SPG types 5, 26, 35, 39; genes *CYP7B1*, *B4GALNT1*, *FA2H*, *PNPLA6*; panel exome sequencing, mutations, phenotypes

For citation: Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Chukhrova A.L., Markova T.V., Ryzhkova O.P. Rare autosomal recessive spastic paraplegias. *Medical genetics* 2019; 18(11): 26-35. [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-35

Corresponding author: Galina E Rudenskaya; **e-mail:** rudenskaya@med-gen.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

Conflict of interest. The author declare no conflict of interests

Accepted: 29.11.2019.

Актуальность

Группа наследственных спастических параплегий (НСП; синоним — болезнь Штрюмпеля) насчитывает около 80 клинично-генетических форм, обозначаемых как SPG (Spastic Paraplegia Gene) с нумерацией по хронологии выделения [1]. Качественный скачок в молекулярной генетике НСП, как и других болезней с выраженной генетической гетерогенностью, произошел с развитием методов высокопроизводительного экзомного секвенирования (MPS, Massive Parallel Sequencing): число SPG резко увеличилось и продолжает расти [2–4]. Большинство генов с раз-

нообразными механизмами действия идентифицированы, некоторые только картированы. Аутосомно-доминантные (АД) SPG встречаются чаще и преобладают почти повсеместно, прежде всего, за счет самой распространенной SPG4. Аутосомно-рецессивных (АР) форм гораздо больше, среди них есть относительно частые (SP11, SPG7), но большинство редки (некоторые описаны в единичных семьях), и вклад АР форм в структуру SPG в неинбредных и некоторых инбредных популяциях значительно меньше, чем АД форм. Х-сцепленные SPG немногочисленны и нечасты.

Общий основной признак — поражение пирамидного тракта с картиной нижнего спастического парализа. Выраженное клиническое разнообразие, в том числе, внутрисемейное, касается возраста начала — от младенческого до преклонного, темпов течения, отсутствия или наличия сопутствующих симптомов («неосложненная» и «осложненная» НСП) и характера этих симптомов. Несмотря на характерные особенности ряда SPG, надежно дифференцировать их по клинико-генеалогическим данным невозможно. Трудности клинической диагностики НСП, особенно AP форм, усугубляются многочисленными гено- и фенокопиями — наследственными и ненаследственными болезнями со спастическим парализом. Анализ ДНК с использованием современных молекулярно-генетических методов — единственный путь точной диагностики и медико-генетического консультирования в семьях.

Клинико-молекулярные исследования SPG в ФГБНУ МГНЦ до недавнего времени ограничивались SPG4 и SPG3 (второй по частоте АД формой). С 2017 г. используется разработанная в лаборатории ДНК-диагностики MPS-панель «спастические парализы», включающая 62 гена SPG и близких к ним спастических атаксий. Это первое российское масштабное исследование SPG. За это время сформировалась представительная группа верифицированных наблюдений. Опубликованы полученные данные о наиболее частых формах SPG4 и SPG3 [5, 6], а также о самой редкой из выявленных — SPG61 (2-е наблюдение в мире) [7].

Цель статьи — представить первые российские наблюдения 4 редких AP форм НСП: SPG5, SPG26, SPG35 и SPG39.

Методы

Группа ДНК-верифицированных наблюдений сформировалась в результате клинико-генеалогического и молекулярного обследования около 200 семей из разных регионов России, обратившихся в консультативное отделение МГНЦ с установленным или предполагаемым клиническим диагнозом НСП, либо другой неврологической болезни с двигательными нарушениями. Клиническое обследование проводили по единой схеме, включающей характеристики спастического парализа, выявление других неврологических и экстрааневральных симптомов, данные инструментальных исследований. Молекулярные методы: кастомная MPS-панель «спастические парализы»; в части случаев — мультиплексная лигаза-зависимая амплификация (MLPA) для выявления крупных перестроек генов, полноэкзомное секвенирование (WES) — в 7 случаях, клинически не распознанных как НСП.

Верификация результатов MPS и WES проводилась секвенированием по Сэнгеру образцов ДНК пациентов и, при возможности, доступных членов семьи. Методы описаны [5, 6, 8]. Анализ данных панельного MPS и WES проводился на основе опубликованных рекомендаций [9].

Результаты и обсуждение

В настоящее время наша группа молекулярно верифицированных наблюдений включает 114 не связанных между собой российских семей с 20 клинико-генетическими формами: 8 АД форм (92 семьи) и 12 AP форм (22 семьи).

Основная доля во всей группе пришлась на SPG4 (51,4%), 2-е место (12,3%) заняла SPG3 [5, 6].

Из AP SPG, составившей 19,5% верифицированных случаев, самой частой ожидаемо оказалась SPG11 (6 семей), на 2-е место неожиданно вышла редкая SPG47 (4 семьи), опередив SPG7 (2 семьи). В двух семьях диагностирована редкая спастическая атаксия Шарлевуа—Сагенэ, остальные AP SPG найдены в единичных семьях.

Приводим первые российские наблюдения четырех редких AP форм: SPG5 (ген *CYP7B1*), SPG26 (ген *B4GALNT1*), SPG35 (ген *FA2H*) и SPG39 (ген *PNPLA6*). Помимо типа наследования общим для них является начало в детском или подростковом возрасте, а также участие генов, мутации в которых приводят к этим формам SPG, в различных звеньях липидного обмена.

SPG5 (синоним SPG5A, OMIM #270800) диагностирована в русской неинбредной семье из Поволжья. Пробанд — юноша 17 лет. Наследственность неотягощена, брат и сестра 8 лет (близнецы) клинически здоровы. Жалобы на прогрессирующую трудность ходьбы. С детства плохо бегал, не мог присесть; из-за болей в коленных суставах предполагали ревматоидный артрит, неврологической патологии не находили. Явные изменения походки с 15 лет. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга в норме. Неврологический статус: форма стоп обычная; рефлексы с рук снижены; полная картина нижнего спастического парализа: гиперрефлексия, сгибательные и разгибательные стопные знаки, клонус стоп, спастическая походка без опоры; выраженное снижение проприоцептивной чувствительности; тазовые функции не нарушены, брюшные рефлексы вялые; умеренная неустойчивость в позе Ромберга; координаторные пробы выполняет нормально, речь не изменена; интеллект сохранен. Клиническая картина соответствовала НСП с умеренной сопутствующей атаксией.

Панельное MPS выявило две мутации в гене *CYP7B1*: с.334C>T (p.Arg112Ter), одну из первых описанных мутаций гена [10], и с.1190C>T (p.Pro397Leu), также описанную ранее [11]. При верификации по Сэнгеру подтверждены обе мутации у пробанда и их транс-положение: мутация p.Arg112Ter в гетерозиготном состоянии найдена у матери, p.Pro397Leu — у отца. По желанию семьи обследованы сибсы. Брат, не имеющий симптомов НСП, не унаследовал мутации. У сестры, при осмотре которой отмечен только клоноид стопы, найдены обе мутации, диагностирована доклиническая стадия SPG5. Таким образом, случай является семейным. Дальнейшее деторождение семья не планирует. Разъяснен низкий риск для будущего потомства пробанда и его сестры.

SPG5 — первая AP НСП с картированным локусом (1994 г.). Только через 14 лет идентифицировали ген *CYP7B1* (цитохром 3450, семейство 7, подсемейство В, полипептид 1; другое название белка — оксистерол 7-альфа-1-гидроксилазы 1) [12]. Частых мутаций нет, но некоторые описаны повторно. Форма является относительно редкой: описано около 60 семей разных национальностей, в ряде исследований, как в нашем, она представлена единичными или немногочисленными случаями [2]. Исключение — более высокая частота SPG5 в Китае и на Тайване, связанная с накоплением мутации p.Arg112* у основной китайской народности хань вследствие эффекта основателя [11, 13]. В китайском исследовании SPG5 выявлена в 14 семьях, выйдя на 2-е место в структуре AP SPG после SPG11. В Греции SPG5 также заняла 2-е место среди AP SPG [14]. Значимой оказалась доля SPG5 в большой немецкой группе: 9 из 519 семей, 3-я AP SPG после SPG7 и SPG11 [15].

Обычно болезнь манифестирует в старшем детском или подростковом возрасте, как у нашего больного, но описано и более раннее (с первых лет жизни) и более позднее (5–6 десятилетия) начало. В международном исследовании, включившем 28 семей с 34 больными, средний возраст начала составил 13 лет (от 6 до 33 лет); отмечена связь возраста начала с генотипом: при обеих аллельных миссенс-мутациях болезнь начинается позже. Течение довольно медленное. Больным международной группы требовалась опора при ходьбе (трость, ходунки) в среднем через 23 года после начала [16], как при НСП в целом (22 года) [15], однако дальнейшая инвалидизация была более быстрой: утрата ходьбы (пользование креслом) наступала в среднем спустя 33 года после начала [16], тогда как из всех больных НСП не ходили к этому сроку лишь менее 25% [15]. Чаше SPG5 бывает «неосложненной», но может протекать с сопутствующими симптомами [10, 13, 16–19]. Основ-

ной из них, имеющийся и у нашего больного, — атаксия в ногах, обычно негрубая; в международной группе она имела у 47% больных [16]. Связь атаксии с типом мутаций не прослеживается, например, у части китайских больных она была, у части с тем же генотипом — отсутствовала [13]. В нескольких случаях выявлено поражение перивентрикулярного и/или субкортикального белого вещества при MPT [19, 20]. В единственном японском наблюдении SPG5 больная с 10 лет страдала болями в ногах, которые считали суставными (как в нашем наблюдении). В 20 лет ей была проведена суставная операция без эффекта, после 40 лет изменилась походка, в 50 лет выявили спастический парез, клинически диагностировали НСП, позже — SPG5, обусловленную новой гомозиготной мутацией в гене *CYP7B1*. В 60 лет больная медленно передвигалась с ходунками, неустойчивость в позе Ромберга была единственным симптомом атаксии (как у нашего больного); выявлено также перивентрикулярное поражение белого вещества [19]. Другие дополнительные признаки нехарактерны, в клинических классификациях SPG5 обычно относят к «неосложненным».

Белок *CYP7B1* участвует в превращении холестерина в первичные желчные кислоты, Недостаточность *CYP7B1* при SPG5 приводит к образованию нейротоксичных оксистеролов [16, 21]. Повышение уровня оксистеролов в крови и цереброспинальной жидкости предлагают использовать как диагностический маркер SPG5 [16, 19, 22]. Рассматривается также терапия SPG5 препаратами, влияющими на обмен холестерина, — статинами [22–24]. В международном контролируемом исследовании проведено лечение аторвастатином 14 больных в течение 9 недель [16], в другом исследовании (2-я фаза) 12 больных получали комбинированное лечение аторвастатином и хенодеоксифолиевой кислотой [22]. В обеих работах отмечена динамика некоторых лабораторных показателей, но клинический эффект отсутствовал, что, по мнению, авторов, может быть связано с малым сроком лечения. Пока лечение SPG5 остается симптоматическим.

Ген *CYP7B1* вызывает также AP врожденное нарушение синтеза желчных кислот, тип 3 (OMIM #613812). Описания этой тяжелой, но курабельной при своевременном выявлении болезни единичны [25–27], однако, вероятно, она недоучитывается в практике [27]. Интересно, что один из больных с этой формой имел гомозиготную мутацию p.Arg112Ter [26], — ту же, что гетерозиготная мутация в нашем наблюдении, то есть мутации при разных фенотипах *CYP7B1* могут пересекаться.

SPG26 (OMIM #609195) выявлена у подростка 13 лет, жителя центральной России. Родители русские, не состоят в кровном родстве, происходят из разных

районов одной области; брат 2 лет здоров. Мальчик в младенчестве развивался обычно, пошел в срок, всегда был двигательно неловким, с возраста формирования речи — умеренная дизартрия. После 3 лет мать заметила особенности походки ребенка (ходьбу и бег на носках). Врачи считали его здоровым до 5 лет. Двигательные нарушения медленно нарастают: затруднена ходьба по лестнице, не может присесть без опоры, сформировалась контрактура голеностопных суставов. Сохраняются неловкость (только недавно стал полностью сам одеваться), дизартрия (занимается с логопедом). Учится индивидуально по облегченной программе, домашние задания выполняет с помощью родителей, общается с младшими по возрасту; бывают повторяющиеся «странные» высказывания о конце света и др.; психотических явлений нет. МРТ головного мозга не изменена. Зрение: миопия. Соматически здоров. Был направлен в МГНЦ с подозрением на мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса (возможно, из-за типичной для этой формы ранней контрактуры голеностопных суставов). При первом осмотре в МГНЦ не распознали НСП и под влиянием предварительного диагноза назначили панельное MPS «нервно-мышечные болезни». Поскольку оно проводится методом WES, при биоинформатическом анализе выделили находку в гене *B4GALNT1*: не описанный ранее, вероятно патогенный вариант с.1514G>C (p.Arg505Pro) в гомо- или гемизиготном состоянии. Других потенциально значимых изменений не было. Мальчик осмотрен вновь, когда семью пригласили для семейной ДНК-диагностики. При осмотре: умеренная деформация стоп по типу полых, контрактура голеностопных суставов; легкое расходящееся косяглазие; мышечный тонус в руках и ногах умеренно повышен, рефлексы с рук оживлены, коленные резко повышены, поликинетичны, рефлексы Бабинского, Россоломо, клонид стоп, спастическая походка без опоры; чувствительность в норме. Бывает чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. Атаксии нет, но двигательно неловок, в частности, замедленно письмо, неровный «детский» почерк; дизартрия. Интеллект снижен: затрудняется в ответе на простые вопросы, интересы не соответствуют возрасту, бедная речь. Стереотипные движения рук; поведение спокойное. При семейном секвенировании по Сэнгеру вариант p.Arg505Pro в гомозиготном состоянии найден у больного, в гетерозиготном — у родителей, что подтвердило диагноз SPG26. От доклинической ДНК-диагностики у младшего сына семья воздержалась. Разъяснены 25%-й риск для детей и возможность дородовой или доимплантационной ДНК-диагностики в случае планировании деторождения.

SPG26 связана с геном *B4GALNT1* (бета-1,4-N-ацетилгалактозаминотрансферазы 1), участвующим в обмене ганглиозидов. Ганглиозиды, входящие в более обширную группу гликофинглолипидов, являются компонентами синаптической мембраны, обеспечивая пластичность синапсов, передачу сигнала и эндцитоз и тем самым играя важнейшую роль в развитии ЦНС. Роль белка *B4GALNT1* в обмене ганглиозидов заключается в том, что он катализирует превращение N-ацетилгалактозамина в сложные ганглиозиды [28].

Форма относится к очень редким. Со времени идентификации гена в 2013 г. [28] описаны 13 семей (6 арабских из разных стран, испанская, итальянская, португальская, немецкая, французская, бразильская и семья из религиозного изолята амонитов в США) с 44 больными; 10 семей инбредные, одна вероятно инбредная, только две неинбредные, как наша; 11 случаев — семейные (2–5 больных сибсов) [28–31]. В одной из двух неинбредных семей у больного выявлена компаунд-гетерозиготность по мутациям *B4GALNT1*, в 12 семьях — гомозиготность. Одна мутация встретилась дважды — в арабских семьях из Кувейта и Саудовской Аравии, остальные семьи имели «индивидуальные» мутации. Возраст начала варьировал: чаще болезнь манифестировала на 1-м десятилетии, начиная со 2-го года жизни, у нескольких больных — на 2-м десятилетии и лишь у сибсов в итальянской семье в конце 3-го — на 4-м десятилетиях. Общий симптом — спастический паразетраз разной выраженности, в части случаев с деформацией стоп, расстройством тазовых функций. Факкультативными, но частыми признаками были дизартрия, атаксия и амиотрофия. Почти у всех отмечено снижение интеллекта разной степени, в двух семьях — в сочетании с аутизмом. МРТ головного и спинного мозга в большинстве случаев была нормальной, у 3 больных выявлена церебральная атрофия, у одного — разрежение перивентрикулярного белого вещества, у одного — врожденный стеноз спинномозгового канала. Данные электронейромиографии (ЭНМГ), проведенной не всем больным, тоже различались: у части обследованных изменения отсутствовали, у части найдены признаки аксональной нейропатии. Наблюдались внутрисемейные различия по возрасту начала (от 3 до 19 лет в семье из Туниса с 4 больными [30], 28 и 39 лет в итальянской семье [28]), а также по тяжести и характеру сопутствующих симптомов, например, в семье из Саудовской Аравии у двух сестер была стойкая атаксия, у брата — периодическая, при фебрилитете [31]. Специфического лечения SPG26 не имеет.

Наш случай, обусловленный гомозиготностью по ранее не описанным мутациям в гене *B4GALNT1* и характеризующийся началом в раннем детстве, медленно

прогрессирующим спастическим парапарезом в сочетании с дизартрией, умеренными когнитивными и поведенческими нарушениями при нормальной МРТ, согласуется с данными литературы и дополняет небольшую группу наблюдений. Необычна гомозиготность по мутации, вызывающей очень редкую форму SPG в неинбредной русской семье.

Другие фенотипы, связанные с геном *B4GALNT1*, не описаны.

SPG35 (OMIM #612319) диагностирована в семье из Восточной Сибири у мальчика 5 лет, единственного ребенка в этнически смешанном браке (мать русская, отец татарско-бурятского происхождения). Родился недоношенным, но в раннем развитии не отставал, пошел в год. В 3,5 года появились трудности ходьбы, в 4 года диагностировали детский церебральный паралич, затем в связи с прогрессированием заподозрили наследственную болезнь. При осмотре: внешность обычная, жестковатые волосы. В неврологическом статусе нижний спастический парапарез: легкая контрактура голеностопных суставов, резко повышенные коленные рефлексы, рефлексы Бабинского и Россолимо S и D, клонус стопы S, грубо спастическая походка, не может бегать, прыгать, часто падает; других симптомов нет. МРТ в норме. До обращения в МГНЦ заочно проведено MPS (панель «нейродегенеративные болезни») в лаборатории «Геномед», выявившее в гене *FA2H* две миссенс-мутации: с.805C>T (p.Arg269Cys), описанную ранее в итальянской семье [32], и новую с.106C>T (p.Leu36Phe). Семейная верификация по Сэнгеру не проведена (брак родителей распался, еще не получен образец крови отца). Если не удастся провести секвенирование по Сэнгеру с участием отца, оно будет проведено у ребенка и матери: гетерозиготность матери по одной из мутаций, найденных у мальчика, с высокой вероятностью подтвердит диагноз. Для матери важна предварительная информация о низком генетическом риске в новом браке.

SPG35 связана с геном гидроксилазы-2 жирных кислот. Большинство случаев описаны в инбредных семьях, но неоднократно наблюдались случаи компаунд-гетерозиготности по мутациям *FA2H*, как наш. Хотя форма считается редкой, она найдена в ряде крупных исследований SPG [15], в большой группе «осложненных» AP SPG заняла 3-е место после SPG11 и SPG7 [33], оказалась одной из частых AP SPG в Китае [34]. Типичны начало в детстве (3–11 лет) и довольно быстрое течение, как в нашем случае: большинство больных утрачивают ходьбу в подростковом или юношеском возрасте. Чаше имеются сопутствующие симптомы: атаксия, дизартрия, дистония, негрубые когнитивные нарушения, реже эпилепсия [33–36]. Отмеча-

ют изменения волос (вида «щетинок») с характерными признаками при электронной микроскопии, имеющимися также в шерсти мышей с экспериментальной моделью SPG35 [36] (особенности волос у нашего больного мы расценили как этнический признак). Характерны изменения МРТ, особенно разрежение белого вещества (другое название *FA2H*-связанной болезни — лейкодистрофия со спастичностью \pm дистонией). Изменения МРТ при SPG35 предлагают обозначать акронимом 'WHAT' (White matter changes, Hypointensity of the globus pallidus, ponto-cerebellar Atrophy, Thin corpus callosum: изменения белого вещества, гипointенсивность бледного шара, понтоцеребеллярная атрофия, истончение мозолистого тела) и отмечают, что 85% больных имеют по меньшей мере три из этих МРТ-признаков [36]. Описаны случаи с отложением железа в подкорковых ганглиях, до недавнего времени выделявшиеся как самостоятельная ранняя нейродегенерация с накоплением железа в мозге FАНН (*FAH2*-Associated Neurodegeneration), но сейчас их рассматривают как вариант SPG35. Вместе с тем, описаны «неосложненные» и по клиническим симптомам, и по МРТ-картине случаи, как наш. Например, из 3 случаев, описанных F.Mari с соавт. [32], два были «неосложненными» (один из этих больных имел гетерозиготную мутацию p.Arg269Cys — ту же, что в нашем случае). Таким образом, фенотип нашего больного не противоречит SPG35, тем более, что возраст мальчика не исключает развитие сопутствующих симптомов в будущем.

Интересны атипичные генетические ситуации при SPG35. Так, генотип у двоих больных sibсов в китайской семье включал три ранее не описанные гетерозиготные мутации гена *FA2H* [37]. Еще более необычны с точки зрения молекулярной генетики 4 несемейных наблюдения SPG35 у больных 6, 9, 12 и 18 лет из двух немецких, сербской и испанской неинбредных семей. Болезнь началась в 3–4 года, трое к моменту обследования уже не ходили (в одном случае этих данных нет), у всех был спастический пара-/тетрапарез, у троих атаксия, у троих экстрапирамидные нарушения (ригидность, дистония), у троих легкие (2) или умеренные (1) когнитивные нарушения; данные МРТ не приведены. Во всех случаях WES выявило разные новые мутации гена *FA2H* в гомо- или гемизиготном состоянии, расцененные как вероятно патогенные. При семейном обследовании во всех случаях соответствующая гетерозиготная мутация была найдена только у одного из родителей (в 3 случаях у отцов, в одном у матери); дополнительно проведенная MLPA не обнаружила у родителей с ненайденными мутациями крупные делеции/дупликации гена *FA2H*. Ситуация разъяснилась

после проведения микросателлитного анализа и исследования метилирования: во всех случаях была выявлена однородительская дисомия, маскирующая гомозиготность [38]. Авторы обсуждают возможные причины повторно встретившейся ситуации и подчеркивают важность учета механизма однородительской дисомии при оценке нестандартных результатов.

Лечение SPG35 остается неспецифичным. В части описаний есть указания на лечение омега-3-жирными кислотами [32], но данных о клиническом эффекте и отчетах о клинических испытаниях мы не встретили.

SPG39 (OMIM #6120200) диагностирована в русско-татарской семье из Татарстана у мальчика 10 лет, единственного общего ребенка родителей. Раннее развитие нормальное, пошел в срок, в 5 лет появились медленно прогрессирующие трудности ходьбы с характерным для спастичности «вработыванием» (наибольшие трудности в начале ходьбы после покоя с последующим облегчением). МРТ головного мозга не проводили. В неврологическом статусе: рефлексы с рук в норме; форма стоп обычная, контрактура голеностопных суставов, нижний спастический парез: умеренное повышение тонуса по пирамидному типу в положении лежа, гиперрефлексия, сгибательные и разгибательные патологические рефлексы, клонус стоп, негрубо спастическая походка; брюшные рефлексы сохранены, тазовые функции, координация, чувствительность не нарушены; интеллект нормальный. При панельном MPS в гене *PNPLA6* найдены описанный ранее [39, 40] вариант нуклеотидной последовательности с.199-2A>T в интроне 5, приводящий к изменению сайта сплайсинга, и новый миссенс-вариант с.2033G>A (p.Gly678Asp). При семейном секвенировании по Сэнгеру первый вариант в гетерозиготном состоянии выявлен у матери, второй — у отца. Диагноз SPG39 был установлен. Семья, не исключая деторождение, получила информацию о 25%-м риске для собственного потомства с возможностью дородовой или доимплантационной ДНК-диагностики, а также о низком риске для будущего потомства больного и для дочерей матери от первого брака.

Ген *PNPLA6* (Patatin-like Phospholipase domain-containing protein 6) кодирует пататинподобный фосфолипазный домен-содержащий белок 6, катализирующий гидролиз мембранного фосфатидилхолина до жирных кислот и глицерофосфохолина. Он экспрессируется преимущественно в структурах головного мозга (мозжечке, гипофизе, перивентрикулярных областях) и сетчатке. Ген связан с несколькими фенотипами. Первой была выделена SPG39 в инбредной семье евреев-ашкенази и неинбредной семье европейского происхождения, в обеих семьях она была «осложнен-

ной» — с дистальной амиотрофией вследствие полинейропатии [41] (отсюда второе название гена: NTE — Neuropathy Target Esterase). Позже в немецких семьях были описаны фенотипы «неосложненной» НСП (как наше наблюдение) и спастической атаксии (сопутствующие атаксия и атрофия мозжечка при МРТ) [42]. Типично начало в детском или подростковом возрасте, но возможна более поздняя манифестация, например, в 20 лет у больной с «неосложненной SPG39» [42]. Немногочисленность описаний SPG39 затрудняет оценку течения, но у некоторых больных двигательные нарушения были умеренными даже на 5-6-м десятилетиях жизни [42].

Аллельными фенотипами SPG39 являются AP синдромы Буше—Нойхаузера (OMIM #215470; атаксия, гипогонадизм, хориоретинальная дистрофия), Оливера—МакФарлейна (OMIM #275400; длинные ресницы и волоски бровей, лобная алопеция, низкорослость вследствие недостаточности гормона роста, гипогонадотропный гипогонадизм, тяжелая хориоретинальная дистрофия, умственная отсталость) и, предположительно, Лоуренса—Муна, OMIM #245800 (единственное описание с компаунд-гетерозиготностью по мутациям *PNPLA6*), частично сходный с синдромом Оливера—МакФарлейна, но с ранними атаксией и спастической параплегией, без особенностей волос [1, 42]. С геном *PNPLA6* связана также небольшая часть случаев синдрома Гордона Холмса, гетерогенного (не только моногенного) неврологического заболевания, [43, 44]. В группе российских взрослых больных с атаксией методом MPS (панель «атаксии») выявлены два *PNPLA6*-связанных случая с частично сходной клинической картиной и ранее не описанными мутациями в компаунд-гетерозиготном состоянии: синдром Буше—Нойхаузера и синдром Гордона Холмса. У больной с синдромом Гордона Холмса имелись легкие пирамидные симптомы, но ведущим двигательным расстройством в обоих наблюдениях была атаксия [45]. Мутации гена *PNPLA6* не специфичны для разных фенотипов, так найденная у нашего больного мутация с.199-2A>T ранее описана при синдроме Буше—Нойхаузера [39] и при фенотипе с ведущей патологией зрения [40].

Лечение SPG39 и неврологических симптомов аллельных форм неспецифично.

Выводы

НСП у российских больных представлены широким спектром клинико-генетических форм, включая редкие и очень редкие AP SPG в неинбредных русских и в этнически смешанных семьях. Представленные случаи SPG5, SPG26, SPG35 и SPG39 являются

первыми российскими наблюдениями; из 7 найденных мутаций 4 генов три ранее не описаны. Методы MPS незаменимы в ДНК-диагностике болезней с выраженной генетической гетерогенностью, таких, как НСП.

Список литературы

1. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
2. 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.
3. Кадникова В.А., Рыжкова О.П., Руденская Г.Е., Поляков А.В. Наследственные спастические параличи: молекулярно-генетическое разнообразие. *Успехи современной биологии*. 2018; 138(5):462–475.
4. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(4):18.
5. Kadnikova V., Rudenskaya G., Stepanova A. et al. Mutational spectrum of SPAST (SPG4) and ATLL1 (SPG3A) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci Rep*. 2019; 9(1):14412.
6. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Сидорова О.В. и др. Наследственная спастическая паралич 4-го типа (SPG4) у российских больных. *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2019; (11): 11–20.
7. 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.
8. Щагина О.А., Тверская С.М., Кадникова В.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика периодической болезни. *Медицинская генетика*. 2006;10:29–32.
9. Рыжкова О.П., Кардымон ОЛ, 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.
10. Goizet C., Boukhris A., Durr A. et al. CYP7B1 mutations in pure and complex forms of hereditary spastic paraplegia type 5. *Brain*. 2009; 132(Pt 6):1589–600.
11. Dong E.L., Wang C., Wu S. et al. Clinical spectrum and genetic landscape for hereditary spastic paraplegias in China. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):36
12. Tsaousidou M.K., Ouahchi K., Warner T.T. et al. Sequence alterations within CYP7B1 implicate defective cholesterol homeostasis in motor-neuron degeneration. *Am J Hum Genet*. 2008;82:510–515.
13. Lan M.Y., Yeh T.H., Chang Y.Y. et al. Clinical and genetic analysis of Taiwanese patients with hereditary spastic paraplegia type 5. *Eur. J. Neurol*. 2015; 22(1):211–214..
14. Lynch D.S., Koutsis G., Tucci A. et al. Hereditary spastic paraplegia in Greece: characterisation of a previously unexplored population using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(6): 857–863.
15. Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016;79(4): 646–658.
16. Schöls L., Rattay T.W., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain*. 2017;140(12):3112–3127.
17. Arnoldi A., Crimella C., Tenderini E. et al. Clinical phenotype variability in patients with hereditary spastic paraplegia type 5 associated with CYP7B1 mutations. *Clin Genet*. 2012;81(2):150–157.
18. Di Fabio R., Marcotulli C., Tessa A. et al. Sensory ataxia as a prominent clinical presentation in three families with mutations in CYP7B1. *J Neurol*. 2014; 261:747–51.
19. Nan H., Shimozono K., Ichinose Y. et al. Exome sequencing reveals a novel homozygous frameshift mutation in the CYP7B1 gene in a Japanese patient with SPG5. *Intern Med*. 2019;58(5):719–722.
20. Biancheri R., Ciccolella M., Rossi A. et al. White matter lesions in spastic paraplegia with mutations in SPG5/CYP7B1. *Neuromuscul Disord*. 2009;19:62–65.
21. Schüle R., Siddique T., Deng H.X. et al. Marked accumulation of 27-hydroxycholesterol in SPG5 patients with hereditary spastic paresis. *J Lipid Res*. 2010 Apr;51(4):819–23. doi: 10.1194/jlr.M002543.
22. Marelli C., Lamari F., Rainteau D. et al. Plasma oxysterols: biomarkers for diagnosis and treatment in spastic paraplegia type 5. *Brain*. 2018; 141:72–84.
23. Mignarri A., Malandrini A., Del Puppo M. et al. Treatment of SPG5 with cholesterol-lowering drugs. *J Neurol*. 015;262:2783–2785. .
24. Bellofatto M., De Michele G., Iovino A. et al. Management of hereditary spastic paraplegia: a systematic review of the literature. *Front Neurol*. 2019;10:3.
25. Setchell K.D., Schwarz M., O'Connell N.C. et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest*. 1998;102(9):1690–703.
26. Ueki I., Kimura A., Nishiyori A. et al. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7 α -hydroxylase gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2008;46(4): 465–469.
27. Chen J.Y., Wu J.F., Kimura A. AKR1D1 and CYP7B1 mutations in patients with inborn errors of bile acid metabolism: Possibly underdiagnosed diseases. *Pediatr Neonatol*. 2019 pii: S1875-9572(19) 30095-6.
28. Boukhris A., Schule R., Loureiro J.L. et al. Alteration of ganglioside biosynthesis responsible for complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*. 2013;93:118–123.
29. Harlalka G.V., Lehman A., Chioza B. et al. Mutations in B4GALNT1 (GM2 synthase) underlie a new disorder of ganglioside biosynthesis. *Brain*. 2013;136:3618–3624.
30. Wakil S., Monies D., Ramzan K. et al. Novel B4GALNT1 mutations in a complicated form of hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet*. 2014;86:500–501.
31. Dad S., Walker S., Scherer S.W. Febrile ataxia and myokymia broaden the SPG26 hereditary spastic paraplegia phenotype. *Neurol Genet*. 2017; 23(3):e156.
32. Mari F., Berti B., Romano A. et al. Clinical and neuroimaging features of autosomal recessive spastic paraplegia 35 (SPG35): case reports, new mutations, and brief literature review. *Neurogenetics*. 2018;19(2):123–130.
33. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1904–1918.
34. Liao X., Luo Y., Zhan Z. et al. SPG35 contributes to the second common subtype of AR-HSP in China: frequency analysis and functional characterization of FA2H gene mutations. *Clin Genet*. 2015;87(1):85–89
35. Dick K.J., Eckhardt M., Paisán-Ruiz C., et al. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat*. 2010;31(4):E1251–60.
36. Rattay T.W., Lindig T., Baets J. et al. FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications. *Brain*. 2019; 142(6): 1561–1572. doi: 10.1093/brain/awz102.
37. Cao L., Huang X.J., Chen C.J., Chen S.D. A rare family with Hereditary Spastic Paraplegia Type 35 due to novel FA2H mutations: a case report with literature review. *J Neurol Sci*. 2013; 329(1–2):1–5.

38. Soehn A.S., Rattay T.W., Beck-Wödl S. et al. Uniparental disomy of chromosome 16 unmasks recessive mutations of FA2H/SPG35 in 4 families. *Neurology*. 2016;87(2):186–191.
39. Tarnutzer A.A., Gerth-Kahlert C., Timmann D. et al. Boucher–Neuhauser syndrome: cerebellar degeneration, chorioretinal dystrophy and hypogonadotropic hypogonadism: two novel cases and a review of 40 cases from the literature. *J Neurol*. 2015; 262: 194–202.
40. Kmoch S., Majewski J., Ramamurthy V. et al. Mutations in PNP-LA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. *Nat Commun*. 2015; 6:5614.
41. Rainier S., Bui M., Mark E. et al. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am J Hum Genet*. 2008; 82:780–785.
42. Synofzik M., Hufnagel R.B., Züchner S. *PNPLA6*-Related Disorders. In Adam MP et al (Ed) *GeneReviews*. 2014 (Update 2015).
43. Synofzik M., Gonzalez M.A., Lourenco C. M. et al. *PNPLA6* mutations cause Boucher–Neuhauser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. *Brain*. 137: 69–77, 2014.
44. Salgado P., Carvalhob R., Brandao A.F. Gordon Holmes syndrome due to compound heterozygosity of two new *PNPLA6* variants – A diagnostic challenge. *Neurological Sci*. 2019; 14: 9–12.
45. Нужный Е.П. Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.: 2019.
1. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
2. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzkova O.P. Nasledstvennyye spasticheskiye paraplegii v epokhu sekvenirovaniya novogo pokoleniya: epidemiologiya, problemy klassifikatsii, geneticheskoye raznoobrazie [Hereditary spastic paraplegias in the era of next generation sequencing: genetic diversity, epidemiology, classification]. *Meditsinskaya Genetika* [Medical genetics] 2018;8:3–12. (In Russ.).
3. Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. Nasledstvennyye spasticheskiye paraplegii: molekulyarno-geneticheskoye raznoobrazie [Molecular genetic diversity and DNA diagnostics of hereditary spastic paraplegias]. *Uspekhi sovremennoi biologii* [Successes of modern biology]. 2018; 138(5):462–475. (In Russ.).
4. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(4):18.
5. 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.
6. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Sidorova O.P. et al. Nasledstvennaya spasticheskaya paraplegiya 4-go tipa (SPG4) u rossiyskikh bol'nykh [Hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4) in Russian patients]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2019;119(11):1120. (In Russ.).
7. 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.
8. Shchagina O.A., Tverskaya S.M., Kadnikova V.A., Polyakov A.V. DNK-dagnostika periodicheskoy bolezni [DNA diagnostics of periodic disease]. *Meditsinskaya Genetika*. [Medical genetics]. 2006; 10:29–32. (In Russ.).
9. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS). (Redaktsiya 2018, versiya 2) [Guidelines for the interpretation of data on human DNA sequencing obtained by methods of massive parallel sequencing (MPS) (Ed.2018, version 2)]. *Meditsinskaya Genetika* [Medical genetics]. 2019; 18(8): 3–23 (In Russ.).
10. Goizet C., Boukhris A., Durr A. et al. CYP7B1 mutations in pure and complex forms of hereditary spastic paraplegia type 5. *Brain*. 2009; 132(Pt 6):1589–600.
11. Dong E.L., Wang C., Wu S. et al. Clinical spectrum and genetic landscape for hereditary spastic paraplegias in China. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):36Tsaousidou MK, Ouahchi K, Warner TT et al. Sequence alterations within CYP7B1 implicate defective cholesterol homeostasis in motor-neuron degeneration. *Am J Hum Genet*. 2008;82:510–515.
12. Tsaousidou M.K., Ouahchi K., Warner T.T. et al. Sequence alterations within CYP7B1 implicate defective cholesterol homeostasis in motor-neuron degeneration. *Am J Hum Genet*. 2008;82:510–515.
13. Lan M.Y., Yeh T.H., Chang Y.Y. et al. Clinical and genetic analysis of Taiwanese patients with hereditary spastic paraplegia type 5. *Eur. J. Neurol*. 2015; 22(1):211–214..
14. Lynch D.S., Koutsis G., Tucci A. et al. Hereditary spastic paraplegia in Greece: characterisation of a previously unexplored population using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(6):857–863.
15. Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016; 79(4):646–658.
16. Schöls L., Rattay T.W., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain*. 2017;140(12):3112–3127.
17. Arnoldi A., Crimella C., Tenderini E. et al. Clinical phenotype variability in patients with hereditary spastic paraplegia type 5 associated with CYP7B1 mutations. *Clin Genet*. 2012;81(2):150–157.
18. Di Fabio R., Marcotulli C., Tessa A. et al. Sensory ataxia as a prominent clinical presentation in three families with mutations in CYP7B1. *J Neurol*. 2014; 261:747–51.
19. Nan H., Shimozono K., Ichinose Y. et al. Exome sequencing reveals a novel homozygous frameshift mutation in the CYP7B1 gene in a Japanese patient with SPG5. *Intern Med*. 2019;58(5):719–722.
20. Biancheri R., Ciccolella M., Rossi A. et al. White matter lesions in spastic paraplegia with mutations in SPG5/CYP7B1. *Neuromuscul Disord*. 2009;19:62–65.
21. Schüle R., Siddique T., Deng H.X. et al. Marked accumulation of 27-hydroxycholesterol in SPG5 patients with hereditary spastic paresis. *J Lipid Res*. 2010 Apr;51(4):819–23. doi: 10.1194/jlr.M002543. Epub 2009 Oct 7.
22. Marelli C., Lamari F., Rainteau D. et al. Plasma oxysterols: biomarkers for diagnosis and treatment in spastic paraplegia type 5. *Brain*. 2018; 141:72–84.
23. Mignarri A., Malandrini A., Del Puppo M. et al. Treatment of SPG5 with cholesterol-lowering drugs. *J Neurol*. 2015;262:2783–2785. .
24. Bellofatto M., De Michele G., Iovino A. et al. Management of hereditary spastic paraplegia: a systematic review of the literature. *Front Neurol*. 2019;10:3.
25. Setchell K.D., Schwarz M., O'Connell N.C. et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7 α -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest*. 1998;102(9):1690–703.
26. Ueki I., Kimura A., Nishiyori A. et al. Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7 α -hydroxylase gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2008;46(4): 465–469.
27. Chen J.Y., Wu J.F., Kimura A. AKR1D1 and CYP7B1 mutations in patients with inborn errors of bile acid metabolism: Possibly underdiagnosed diseases. *Pediatr Neonatol*. 2019 pii: S1875-9572(19)30095-6.
28. Boukhris A., Schule R., Loureiro J.L. et al. Alteration of ganglioside biosynthesis responsible for complex hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet*. 2013;93:118–123.

29. Harlalka G.V., Lehman A., Chioza B. et al. Mutations in B4GALNT1 (GM2 synthase) underlie a new disorder of ganglioside biosynthesis. *Brain*. 2013;136:3618–3624.
30. Wakil S., Monies D., Ramzan K. et al. Novel B4GALNT1 mutations in a complicated form of hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet*. 2014;86:500–501.
31. Dad S., Walker S., Scherer S.W. Febrile ataxia and myokymia broaden the SPG26 hereditary spastic paraplegia phenotype. *Neurol Genet*. 2017; 23;3(3):e156.
32. Mari F., Berti B., Romano A. et al. Clinical and neuroimaging features of autosomal recessive spastic paraplegia 35 (SPG35): case reports, new mutations, and brief literature review. *Neurogenetics*. 2018;19(2):123–130.
33. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1904–1918.
34. Liao X., Luo Y., Zhan Z. et al. SPG35 contributes to the second common subtype of AR-HSP in China: frequency analysis and functional characterization of FA2H gene mutations. *Clin Genet*. 2015;87(1):85–89.
35. Dick K.J., Eckhardt M., Paisán-Ruiz C. et al. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat*. 2010;31(4):E1251–60.
36. Rattay T.W., Lindig T., Baets J. et al. FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications. *Brain*. 2019; 142(6):1561–1572. doi: 10.1093/brain/awz102.
37. Cao L., Huang X.J., Chen C.J., Chen S.D. A rare family with Hereditary Spastic Paraplegia Type 35 due to novel FA2H mutations: a case report with literature review. *J Neurol Sci*. 2013; 329(1–2): 1–5.
38. Soehn A.S., Rattay T.W., Beck-Wödl S. et al. Uniparental disomy of chromosome 16 unmasks recessive mutations of FA2H/SPG35 in 4 families. *Neurology*. 2016;87(2):186–191.
39. Tarnutzer A.A., Gerth-Kahlert C., Timmann D. et al. Boucher–Neuhauser syndrome: cerebellar degeneration, chorioretinal dystrophy and hypogonadotropic hypogonadism: two novel cases and a review of 40 cases from the literature. *J Neurol*. 2015; 262: 194–202.
40. Kmoch S., Majewski J., Ramamurthy V. et al. Mutations in PNPLA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. *Nat Commun*. 2015; 6:5614.
41. Rainier S., Bui M., Mark E. et al. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am J Hum Genet*. 2008; 82: 780–785.
42. Synofzik M., Hufnagel R.B., Züchner S. *PNPLA6*-Related Disorders. In Adam MP et al (Ed) *GeneReviews*. 2014 (Update 2015).
43. Synofzik M., Gonzalez M.A., Lourenco C.M. et al. *PNPLA6* mutations cause Boucher–Neuhauser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. *Brain*. 137: 69–77, 2014.
44. Salgado P., Carvalhob R., Brandaoc A.F. Gordon Holmes syndrome due to compound heterozygosity of two new *PNPLA6* variants – A diagnostic challenge. *Neurological Sci*. 2019; 14: 9–12.
45. Nuzhnyi E.P. Kliniko-geneticheskaya kharakteristika autosomno-retsessivnykh ataksiy u patsiyentov vzroslogo vozrasta [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive ataxias in adult patients]. PhD Thesis. Moscow, 2019 (In Russ).