

## Paraplegia spastica ereditaria

J.K. FINK

Department of Neurology and Geriatric Research Education and Clinical Center, University of Michigan, Ann Arbor Veterans Affairs Medical Center, Ann Arbor (MI), USA

### Riassunto

Il termine di paraplegia spastica ereditaria comprende un gruppo di patologie neurologiche clinicamente molto simili. Il quadro clinico principale è caratterizzato da progressiva debolezza ed aumento del tono muscolare agli arti inferiori. Altre manifestazioni quali atrofia delle masse muscolari, neuropatia periferica, neuropatia ottica, retinopatia, disturbi extrapiramidali, demenza e ritardo mentale possono osservarsi nelle forme "complicate" di HSP. Esistono 21 differenti genotipi di HSP definiti mediante studi di linkage e l'identificazione di mutazioni di geni HSP. Sinora sono stati descritti 9 geni responsabili della malattia. Per quanto riguarda l'età di esordio ed il grado di disabilità, nei soggetti affetti da HSP, si osserva una estrema variabilità fenotipica sia intrafamiliare che interfamiliare anche nell'ambito di forme genetiche differenti. La patogenesi delle HSP rimane tuttora poco nota, specie perché i geni responsabili della malattia sono di recente identificazione e pertanto la loro funzione rimane ancora da chiarire, appare tuttavia evidente un loro coinvolgimento in diversi ed importanti processi biochimici. L'identificazione della precisa funzione svolta dai geni HSP e la realizzazione di un modelli sperimentali di HSP permetteranno una migliore conoscenza della malattia e soprattutto l'applicazione di terapie più specifiche ed efficaci.

### Summary

*The hereditary spastic paraplegias (HSPs) are emerging as a large group of clinically similar neurologic disorders. The syndrome is characterised by progressive weakness and increased muscle tone at the lower extremities. Additional neurologic impairment such as distal muscle wasting, peripheral neuropathy, optic neuropathy, retinopathy, extrapyramidal disturbance, dementia and mental retardation can also occur in the*

*"complicated" form of HSP. Twenty-one genetic types of HSP have been defined by linkage to genetic loci and by identification of mutations in HSP genes. Nine HSP genes have been reported so far. There may be significant variability in terms of age of symptom onset and degree of disability both within individual families, between families with the same genetic type of HSP, and between families with different genetic types of HSP. HSP's molecular pathogenesis is poorly understood because most HSP genes have been discovered only recently and their functions are as yet unknown, although the HSP genes appear to participate in diverse biochemical processes. Learning the precise functions of HSP genes and applying this information to create animal models of HSP will advance the ability to develop treatments for these disorders.*

### Introduzione

La sindrome caratterizzata da progressive debolezza muscolare ed aumento del tono muscolare alle estremità inferiori bilateralmente (paraparesi spastica o paraplegia spastica quando il quadro clinico è estremamente grave) può manifestarsi in molte differenti affezioni (Tab. I). Quando la paraplegia spastica progressiva si presenta come manifestazione clinica predominante di una affezione ereditaria a trasmissione dominante, recessiva o legata al sesso, la sindrome viene definita paraplegia spastica ereditaria (HSP, dall'inglese *Hereditary Spastic Paraplegia*).

Le HSP pertanto rappresentano un gruppo geneticamente vario di forme cliniche che hanno in comune, quale segno principale, il coinvolgimento spastico delle estremità inferiori (per revisioni della letteratura sulla HSP: Fink, 1996, 1999, 2002, 2003).

### Classificazione

Sette delle 20 forme conosciute di HSP (Tab. II) vengono classificate come *HSP non-complicata* (Harding, 1983) poiché i sintomi sono limitati al coinvolgimento spastico progressivo delle estremità inferiori con disfunzioni vescicale; i segni neurologici sono limitati alla ipostenia simmetrica e/o alla ipertonìa muscolare (particolarmente tendini del ginocchio e muscoli quadricipite, ileopsoas e tibiale anteriore); iperreflessia alle estremità inferiori di solito associata a risposta estensoria plantare; vi è spesso, lieve interessamento della sensibilità vibratoria delle dita dei piedi. Tredici delle 20 forme pubblicate di HSP vengono classificate come sindromi HSP "complicate" nelle quali la malattia ereditaria comprende tutti i sintomi ed i segni della HSP non complicata oltre ad un interessamento neurologico più complesso quale debolezza dei muscoli distali, neuropatia periferica, neuropatia ottica, retinopatia, disturbi extrapiramidali, demenza, atassia, ittiosi, ritardo mentale e sordità (Harding, 1981).

### Variabilità clinica

#### Gravità

Il grado di disabilità causato dalla HSP è assai variabile sia nell'ambito delle varie forme genetiche di HSP, così come all'interno di una singola famiglia. Le forme dominanti di HSP ad esordio in età adulta legate al cromosoma 15q (HSP SPG6) ed al cromosoma 8 (HSP SPG8) sembrano essere le più invalidanti (Fink, 1999).

Tab. I. Paraplegia spastica ereditaria. Principali quadri di diagnosi differenziale (adattata da Fink J, 1996).

Categoria	Malattia	Valutazione diagnostica
Anomalie strutturali	Malformazioni di Arnold-Chiari posteriore	Risonanza magnetica (RM) della fossa cranica
	Spondilolisi cervicale	Radiografia e RM della colonna vertebrale
	Sindrome del midollo ancorato	Radiografia e RM del cono midollare spinale
	Neoplasia che si estende al midollo spinale	Radiografia e RM del midollo spinale
	Malformazione arterovenosa del midollo spinale	Radiografia e arteriografia spinale
	Granuloma (ad es. tubercolosi) delle vertebre	Radiografia e RM della colonna vertebrale
Malattie degenerative	Sclerosi multipla	RM, esame del liquor, potenziali evocati
	Sclerosi laterale amiotrofica	Elettromiografia e velocità di conduzione
	Atassia spinocerebellare inclusa la malattia di Machado-Joseph	Relative indagini molecolari
	Sclerosi laterale primaria	Coinvolgimento delle estremità superiori e del distretto bulbare
	Atrofia dentato-rubro-pallido--luisiana Atassia di Friedreich	Analisi del gene DRPLA Analisi del gene FRDA
Leucodistrofie	Adrenoleucodistrofia/ Adrenomieloneuropatia	RM-encefalo; acidi grassi a catena lunga
	Leucodistrofia metacromatica	RM-encefalo, arilsulfatasi A
	Leucodistrofia di Krabbe (a cellule globoidi)	RM-encefalo, galattocerebrosidasi
Malattie metaboliche	Degenerazione combinata subacuta	Concentrazione sierica vitamina B12
	Encefalomiopatia mitocondriale	RM-encefalo, lattato e piruvato sierici
	Abetalipoproteinemia (malattia di Bassen-Kornzweig)	Elettroforesi delle lipoproteine
	Deficit di vitamina E	Concentrazione sierica della vitamina E
Malattie infettive	Sifilide terziaria (pachimeningite ipertrofica)	VDRL, FTA
	Paraparesi spastica tropicale	Anticorpi HTLV-I
	AIDS	Anticorpi HIV
Miscellanea	Distonia DOPA-responsiva	Trial terapeutico di basse dosi di levodopa-carbidopa

***Ipostenia e spasticità***

Alcuni soggetti con HSP presentano notevole ipostenia, mentre altri hanno

marcata spasticità con ipostenia molto lieve. Prima della scoperta dei loci HSP, la HSP non-complicata veniva

classificata in parte sulla base della comparazione tra i livelli relativi di "ipostenia" e "spasticità" (Harding,

1983). Queste differenze potrebbero sottendere un differente interessamento del sistema nervoso, così come essere indicative per differenti strategie terapeutiche (Fink, 1996).

### *Età di esordio dei sintomi*

Anche in questo caso esiste nelle forme genetiche una certa variabilità sia intra- che interfamiliare per quelle forme HSP in cui tutti i soggetti affetti presentano la stessa mutazione genetica. I disturbi dell'andatura tendono a iniziare nell'infanzia nei soggetti con HSP legata al cromosoma 12 (SPG10), 14 (SPG3), e 19 (SPG12) (per una revisione della letteratura vedi Fink, 1999); l'esordio è invece oltre l'età di 20 anni nei soggetti con HSP non complicata ad ereditarietà autosomica dominante e legata al cromosoma 2p (SPG4), 2q (SPG13), 8 (SPG8) e 15 (SPG6). Sebbene l'età media di insorgenza dei sintomi vari tra queste forme di HSP vi è una significativa sovrapposizione per quanto riguarda l'epoca d'esordio (Fink 2003).

### *Forme di HSP progressive e non progressive*

Quando la HSP esordisce dopo l'adolescenza la sintomatologia tipicamente si aggrava lentamente. Quando i sintomi iniziano nell'infanzia vi può essere una progressione ancor più lieve nell'arco di diversi anni (Fink, 2002). Questo fenomeno potrebbe essere spiegato da a) una maggiore capacità del sistema nervoso in via di sviluppo a compensare la progressiva, insidiosa degenerazione assonale; e/o b) il fatto che le sindromi HSP che esordiscono nella prima infanzia sono spesso geneticamente distinte da quelle che iniziano in età adulta. In altre parole, alcune forme

non progressive di HSP, ad esordio infantile, potrebbero essere delle affezioni dello sviluppo e non delle vere malattie neurodegenerative.

### *Segni sindromici*

Alcune forme di HSP possano essere diagnosticate attraverso quadri sindromici caratteristici, per esempio, le forme SPG9, SPG10 e SPG17 si manifestano con quadri di neuropatia motoria caratterizzata da disturbi della deambulazione e facile stancabilità o riduzione della forza muscolare nei segmenti distali (Seri, 1999; Vazza, 2000) (Tab. II). La forma genetica di HSP non sempre, invece, può essere riconosciuta attraverso "segni sindromici", poiché questi potrebbero essere assenti. Per esempio, la debolezza distale non è presente in tutti i soggetti descritti con SPG10 (Fink, 2002): di fatto, alcuni di questi soggetti hanno una HSP non-complicata. Allo stesso modo, alcuni soggetti con mutazioni del gene paraplegina/SPG7 hanno una HSP non complicata, mentre altri membri familiari con la stessa mutazione hanno una HSP complicata.

### *Disturbi cognitivi subclinici e demenza ad esordio tardivo*

Queste manifestazioni sono state descritte in alcuni pazienti con la forma più nota di HSP ad ereditarietà di tipo dominante (quella causata da mutazioni del gene SPG4) (Tedeschi, 1991; Lizcano-Gil, 1997; Byrne, 1998; Webb, 1998; Reid, 1999). La frequenza dell'interessamento cognitivo in altre forme di HSP non complicate non è nota.

## **Neuropatologia**

Studi neuropatologici sulla forma "non complicata", dominante di HSP (Maskos, 1993) hanno dimostrato una degenerazione assonale limitata al sistema nervoso centrale (SNC) con coinvolgimento sia delle fibre motorie che sensitive (fibre del tratto cortico-spinale e fascicolo gracile – e di grado minore anche del fascicolo cuneato). La degenerazione è massima negli assoni distali di queste fibre, che sono tra quelle più lunghe del SNC. Concettualmente, pertanto, le forme di HSP non complicate (con degenerazione degli assoni lunghi motori e sensitivi nel SNC) possono essere considerate alla stessa stregua della malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo II (nella quale la degenerazione degli assoni motori e sensitivi è limitata però al sistema nervoso periferico).

## **Neuroradiologia e neurofisiologia**

Gli studi di neuroradiologia e di neurofisiologia sono utili nella valutazione dei soggetti con HSP al fine di escludere altre affezioni. La risonanza magnetica (RM) dell'encefalo nella HSP non complicata è di solito normale. Una importante eccezione, tuttavia, è rappresentata dalla HSP autosomica recessiva legata al cromosoma 15 (che da sola comprende il 50% delle forme recessive di HSP) che può essere associata ad assottigliamento del corpo calloso (Cambi, 1995). La RM del midollo spinale nella HSP non complicata può essere normale o mostrare atrofia (diminuzione del diametro trasverso particolarmente del midollo spinale toracico) (Cambi, 1995).

Tab. II. Forme genetiche della paraplegia spastica ereditaria (HSP).

SPG	Cromosoma	Gene/proteina: funzione	Paraplegia spastica ereditaria (HSP) Quadri clinici
<b>Forme autosomiche dominanti</b>			
SPG4	2p22	SPG4/spastina: proteina citosolica (o nucleare?) con domini aminoacidici che si legano ai microtubuli	Forma non complicata, può essere associata a demenza ad esordio tardivo; la causa più comune di forma ad eredità dominante di HSP; il test genetico non è disponibile in commercio
SPG13	2q24-34	Heat shock protein 60 (Hsp 60), chaperonin (Cpn60) mitocondriale	Forma non complicata
SPG8	8q23-q24		Forma non complicata
SPG9	10q23.3-q24.2		Forma complicata: paraplegia spastica associata a cataratta, reflusso gastro-esofageo e neuropatia motoria
SPG17	11q12-q14		Forma complicata: paraplegia spastica associata ad amiotrofia dei muscoli della mano (Sindrome di Silver)
SPG10	12q13	Catena pesante chinesina (KIF5A): molecola motoria coinvolta nel trasporto assonale	Forma non complicata o complicata da atrofia distale
SPG3A	14q11-q21	SPG3A/atlastina: probabilmente una GTPasi simile alle dinamine	Forma non complicata; generalmente insorge nell'infanzia con lento peggioramento; test genetico non disponibile in commercio
SPG6	15q11.1	NIPA1: proteina della membrana neuronale con funzione sconosciuta	Forma non complicata
SPG12	19q13		Forma non complicata
SPG19	q33-34		Forma non complicata
SPG14	3q27-28		Forma complicata. Paraplegia spastica associata a ritardo mentale e a neuropatia motoria distale
SPG5A	8q		Forma non complicata
SPG11	15q		Forme non complicate o complicate: variabilità associata con HSP associata ad assottigliamento del corpo calloso, ritardo mentale, debolezza degli arti superiori, disartria, e nistagmo

(continua)

Tab. II. (segue).

SPG	Cromosoma	Gene/proteina: funzione	Paraplegia spastica ereditaria (HSP) Quadri clinici
<b>Forme autosomiche dominanti</b>			
SPG7	16q	SPG6/paraplegia: proteina mitocondriale	Forme non complicate o complicate: la variabilità e associata ad anomalie mitocondriali su biopsie di muscolo scheletrico. Disartria, disfagia, retinopatia, neuropatia assonale ed evidenza di lesioni vascolari, atrofia cerebellare o atrofia cerebrale alla RM-encefalo
SPG15	14q		Forma complicata: paraplegia spastica associata a maculopatia pigmentata, amiotrofia distale, disartria, ritardo mentale e demenza precoce
SPG20	13q14	SPG20/spartina: regione N-terminale simile alla spastina; omologa a proteine coinvolte nella morfologia e nella migrazione transmembrana degli endosomi	Forme complicate: paraplegia spastica associata ad atrofia dei muscoli distali (Sindrome di Troyer)
SPG21	13q14		Nell'infanzia l'HSP insorge in maniera variabile complicata da spasticità, disartria e sintomi pseudobulbari
<b>Forme X-linked</b>			
SPG1	Xq28	Molecole di adesione cellulare L1 (L1CAM)*	Forme complicate: associate a ritardo mentale e in maniera variabile ad idrocefalo, afasia, pollice addotto
SPG2	Xq21	Proteina proteolipidica (PLP: proteina intrinseca della mielina)*	Forme complicate: variabilmente associate ad un quadro RM di anomalie della sostanza bianca
SP16	Xq11.2		Forme non complicate o complicate: associate ad afasia motoria, riduzione del visus, ritardo mentale lieve e disfunzioni del midollo e della vescica

SPG = *spastic gate locus*; \* = lo stesso gene PLP con mutazioni diverse provoca la Leucodistrofia di Pelizeus-Mezbacher. Parimenti il gene L1CAM è anche in causa con diverse mutazioni nel determinare una forma isolata di idrocefalo X-linked da stenosi dell'acquedotto o la sindrome MASA.

L'elettromiografia e gli studi di conduzione nervosa sono normali nella HSP non complicata. Queste indagini sono importanti per distinguere l'HSP non complicata dalla Sclerosi

Laterale Amiotrofica e da altre affezioni nelle quali vi è evidenza clinica e neurofisiologica di coinvolgimento del motoneurone inferiore (Tedeschi, 1991).

I potenziali evocati dimostrano nella HSP alterazioni del tratto cortico-spinale. I potenziali evocati corticali (impiegati per misurare la velocità di conduzione del tratto corti-

co-spinale) sono frequentemente patologici quando vengono misurati agli arti inferiori; sono invece normali quando vengono misurati in quelli superiori. Questo è spiegabile dal punto di vista neuropatologico dal maggior grado di degenerazione del tratto cortico-spinale nel midollo spinale toracico rispetto al midollo spinale cervicale. Allo stesso modo i potenziali evocati somato-sensoriali agli arti inferiori (ma non agli arti superiori) spesso dimostrano interessamento della colonna dorsale. Dal punto di vista neuropatologico ciò è legato alla maggiore degenerazione della porzione terminale degli assoni lunghi ascendenti (fibre del fascicolo gracile) (Fink, 2003).

## Terapia

La terapia si limita a 1) ridurre il tono muscolare mediante terapia fisica riabilitativa e farmacologica come ad esempio con baclofene; e 2) correggere la disfunzione vescicale (mediante terapia con ossibutinina). Ai pazienti con HSP si raccomanda di partecipare a programmi fisioterapici regolari stabiliti al fine di mantenere e migliorare la forza muscolare degli arti inferiori; ridurre la spasticità attraverso lo stiramento muscolare; facilitare i riflessi locomotori con la deambulazione; migliorare la funzionalità cardiovascolare (Fink, 2003).

## Genetica

Mediante studi di linkage, sino ad oggi sono state caratterizzate 21 diverse forme genetiche di HSP (classificate con il termine SPG121, a seconda dell'ordine di identificazio-

ne; il locus SPG18, sebbene già identificato non è stato ancora pubblicato). Sono stati inoltre identificate 9 diverse mutazioni genetiche responsabili della HSP (Fink 2002). I diversi loci ed i geni HSP sono descritti in Tabella II.

La patogenesi molecolare della HSP è poco conosciuta poiché la gran parte dei geni HSP sono stati scoperti soltanto recentemente e le loro funzioni non sono ancora note. In considerazione del fatto che la HSP non rappresenta una singola affezione, ma piuttosto un gruppo di malattie clinicamente simili, è probabile che i geni HSP scoperti finora partecipino a diversi processi biochimici. Questi processi comprendono: a) fosforilazione ossidativa (sia la SPG13/chaperonina 60 che la SPG7/paraplegina sono proteine mitocondriali); b) anomalie di trasporto assonale (la SPG10/KIF5A è una proteina molecolare motoria e la SPG4/spastina sembra interagire con i microtubuli); c) turbe mieliniche primarie (la PLP (SPG2) è una proteina intrinseca della mielina); d) sviluppo embrionario dei neuroni del tratto cortico-spinale (mutazioni SPG1 causate da alterazioni della molecola di adesione cellulare L1). (Bateman, 1996; Jones, 1998; Casari, 1998; Hazan, 1999; Azim, 2000; Kenwick, 2000; Zhao, 2001; Hansen, 2002; Errico, 2002; Patel, 2002, Rainier, 2003). Resta da determinare se questi diversi disturbi biochimici convergono in una sola o più vie patogenetiche comuni.

## Conclusioni

Come accade con le atassie spinocerebellari ereditarie e le neuropa-

tie ereditarie motorie e sensitive, le HSP sono da considerare come un vasto gruppo di affezioni neurologiche clinicamente simili. Sino ad oggi sono state caratterizzate 21 diverse forme di HSP. I geni HSP sono 9. I test di laboratorio (disponibili presso l'*Athena Diagnostics* di Boston, USA) per la mutazione genetica SPG4/spastina e SPG3A/atlastina da soli permettono di diagnosticare approssimativamente il 50% dei soggetti con HSP ad ereditarietà dominante. Quest'esame può essere impiegato per la diagnosi prenatale. Vi può essere notevole variabilità per quanto riguarda l'età di insorgenza dei sintomi ed il grado di disabilità, sia intrafamiliare che interfamiliare in membri che abbiano lo stesso tipo di mutazione o tipi differenti di mutazione HSP. Sebbene nelle famiglie con HSP non complicata di solito non si osservano soggetti con HSP complicata, il contrario non sempre è vero: alcune famiglie con HSP complicata possono avere al proprio interno soggetti con HSP non complicata. Questo dato assieme alla variabilità clinica della HSP va sempre preso in considerazione ai fini prognostici e del consiglio genetico nella HSP. I geni HSP scoperti finora sembrano partecipare a molteplici processi biochimici. Ciò suggerisce che la parte distale degli assoni lunghi motori e sensitivi nel SNC è particolarmente vulnerabile poiché sede di diversi processi metabolici. Una migliore conoscenza della precisa funzione dei geni HSP e la possibilità di realizzare un modello sperimentale animale di HSP permetterà soprattutto l'applicazione di più idonei protocolli terapeutici.

### Box riassuntivo

Dalla descrizione clinica di alcune forme di paraplegia spastica ereditaria si è giunti in alcuni anni alla identificazione di ben 21 differenti genotipi. Attualmente la patogenesi delle varie forme rimane poco nota. Vi è una notevole variabilità clinica sia intra che interfamiliare.

### Bibliografia

- Azim AC, Hentati A, Haque MFU, et al. *Spastin, a new AAA protein, binds to  $\alpha$  and  $\beta$  tubulins*. Am J Hum Genet 2000;67(Suppl):197-202.
- Bateman A, Jouet M., MacFarlane J, et al. *Outline structure of the human L1 cell adhesion molecule and the sites where mutations cause neurological disorders*. EMBO J 1996;15:6050-9.
- Byrne PC, Webb S, McSweeney, F et al. *Linkage of AD HSP and cognitive impairment to chromosome 2p: a genotype and phenotype analysis indicates variable expression and low or delayed penetrance*. Eur J Human Genet 1998;6:275-82.
- Cambi F, Tartaglino L, Lublin FD, McCarren D. *X-linked pure familial spastic paraparesis: characterization of a large kindred with magnetic resonance imaging studies*. Arch Neurol 1995;52:665-9.
- Casari G, Fusco M, Ciarmatori S, et al. *Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease*. Cell 1998;93:973-83.
- Errico A, Ballabio A, Rugarli E. *Spastin, the protein mutated in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia, is involved in microtubule dynamics*. Hum Mol Genet 2002;15:153-163.
- \* Interessante lavoro sulla funzione cellulare della spastina.
- Fink JK, Heiman-Patterson T, Bird T, et al. *Hereditary spastic paraplegia: advances in genetic research*. Neurology 1996;46:1507-14.
- Fink JK, Hedera P. *Hereditary spastic paraplegia: Genetic heterogeneity and genotype-phenotype correlation*. Semin Neurol 1999;19:301-10.
- \*\* Chiara revisione delle varie forme di HSP.
- Fink JK. *Hereditary Spastic Paraplegia*. In: Rimoin DL, Connor M, Pyeritz RE, Korf BR, Emery AE, eds. *Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 4th Edition. London: Churchill Livingstone 2002:3124-45.
- Fink JK. *Hereditary spastic paraplegia*. In: Beal F, Lang A, Ludolph A (eds). *Neurodegenerative Disease: neurobiology, pathogenesis, and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003 (in press).
- Fink JK. *Hereditary spastic paraplegia: nine genes and counting*. Arch Neurol 2003;(in stampa).
- Hansen JJ, Durr A, Courneu-Rebeix I. *Hereditary spastic paraplegia SPG13 is associated with a mutation in the gene encoding the mitochondrial chaperonin Hsp60*. Am J Hum Genet 2002;70:1328-32.
- Harding AE. *Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias*. Lancet 1983;1:1151-5.
- Harding AE. *Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;44:871-83.
- Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, et al. *Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia*. Nat Genet 1999;23:296-303.
- Jones SM, Howell KE, Henley JR, et al. *Role of dynamin in the formation of transport vesicles from the trans-Golgi network*. Science 1998;279:573-7.
- Kenwick S, Watkins A, De Angelis E. *Neural cell recognition molecule L1: relating biological complexity to human disease mutations*. Hum Mol Gen 2000;9:879-86.
- Lizcano-Gil LA, Garcia-Cruz D, Bernal-Beltran MdP, Hernandez A. *Association of late onset spastic paraparesis and dementia: probably an autosomal dominant form of complicated paraplegia*. Am J Med Genet 1997;68:1-6.
- Maskos U, Southern EM. *A novel method for the parallel analysis of multiple mutations in multiple samples*. Nucleic Acids Res 1993;21:2269-70.
- Patel H, Cross H, Proukakis C, et al. *SPG20 is mutated in Troyer syndrome, an hereditary spastic paraplegia*. Nat Genet 2002;31:347-8.
- Rainier S, Chai J-H, Tokarz D, et al. *NIPA1 gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6)*. Am J Hum Genet 2003;(in stampa).
- Reid E, Grayson C, Rubinsztein DC, et al. *Subclinical cognitive impairment in autosomal dominant "pure" hereditary spastic paraplegia*. J Med Genet 1999;36:797-8.
- Seri M, Cusano R, Forabosco P, et al. *Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy*. Am J Hum Genet 1999;64:586-93.
- Tedeschi G, Allocca S, DiCostanzo A, et al. *Multisystem involvement of the central nervous system in Strumpell's disease. A neurophysiological and neuropsychological study*. J Neurol Sci 1991;103:55-60.
- Vazza G, Zortea M, Boaretto F, et al. *A new locus for autosomal recessive spastic paraplegia associated with mental retardation and distal motor neuropathy, SPG14, maps to chromosome 3q27-q28*. Am J Hum Genet 2000;67:57-9.
- Webb S, Coleman D, Byrne P, et al. *Autosomal dominant hereditary spastic paraparesis with cognitive loss linked to chromosome 2p*. Brain 1998;121:601-9.
- Zhao X, Alvarado D, Rainier S, et al. *Mutations in a novel GTPase cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia*. Nat Genet 2001;29:326-31.

### Corrispondenza

Department of Neurology and Geriatric Research Education and Clinical Center, University of Michigan, Ann Arbor Veterans Affairs Medical Center, Ann Arbor (MI), USA

**Per comunicare con l'autore, commentare e/o fare domande sull'articolo, visita la web di Prospettive in pediatria (<http://www.prospettiveinpediatria.it>)**

