

Hereditaire spastische paraparesen: stand van zaken en leidraad voor genetisch onderzoek

S.T. de Bot, H. Scheffer, H.J. Schelhaas, N.V.A.M. Knoers, M.A.A.P. Willemsen, B.P.C. van de Warrenburg, H.P.H. Kremer

Ten aanzien van de heterogene groep van hereditaire spastische paraparesen (HSP's) is er in de afgelopen 10 jaar veel veranderd: het aantal bekende loci is uitgebreid van 10 naar meer dan 40 en het aantal bekende genen met hun eiwitproducten van 3 naar bijna 20. Daarnaast is er recent een uitbreiding gekomen op het aanbod van mutatieanalyse in Nederland. Deze bijdrage geeft, naast een overzicht van de meest voorkomende vormen van HSP, een leidraad voor de diagnostiek in de klinische praktijk. Uitgangspunten hierbij zijn de klinische presentatie en het overervingspatroon.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009; 110:215-28)

Inleiding

Hereditaire spastische paraparesen (HSP's) vormen een groep klinisch en genetisch heterogene ziektebeelden, met als hoofdsymptoom een langzaam progressieve spastische paraparese en met een variabele beginleeftijd. De prevalentie van alle HSP's samen wordt geschat op 3 tot 10 per 100.000 inwoners in Europa.^{1,2}

Anita Harding maakte in de jaren 80 onderscheid tussen een pure en een gecompliceerde vorm van HSP.³ Bij de pure vorm is er een hypertone zwakte en hyperreflexie van beide benen, vaak met voetzoolreflexen volgens Babinski.³⁻⁵ Meestal wordt daarbij imperatieve mictiedrang gezien, evenals een licht verminderde vibratiezin aan de enkels.^{4,5} Aan de armen worden hooguit levendige reflexen gevonden. Bij gecompliceerde vormen zijn er additionele neurologische afwijkingen, zoals polyneuropathie, mentale retardatie, dementie, extrapiramidale symptomen, cerebellaire afwijkingen, visuele stoornissen, epilepsie of systemische afwijkingen, bijvoorbeeld skeletdysmorphieën.³⁻⁵ Met name complexe vormen kunnen zich

zodanig divers presenteren dat ze in de klinische praktijk niet altijd meteen als HSP worden herkend. Bij zowel pure als gecompliceerde vormen bestaat een grote overlap met andere neurologische aandoeningen, zodat een uitgebreide differentiële diagnose overwogen moet worden, vooral indien de familieanamnese negatief is. Vergeleken met andere oorzaken van een spastische paraparese, zoals multipele sclerose en spondylotische myelopathie, is er bij HSP's verhoudingsgewijs weinig spierzwakte ten opzichte van de ernst van de spasticiteit.⁶

Niet alleen klinisch, maar ook genetisch is er een grote diversiteit: HSP's kunnen bestaan als autosomaal dominante (AD), autosomaal recessieve (AR) en geslachtsgebonden vormen. Sinds het overzichtsartikel van Bruyn, dat in 1999 in dit tijdschrift stond, is het aantal bekende loci uitgebreid van 10 naar meer dan 40 en het aantal bekende genen met hun eiwitproducten van 3 naar maar liefst bijna 20.⁷⁻¹⁰ Tevens zijn er nieuwe mutaties in de toentertijd reeds bekende genen gevonden en zijn de pathofysiologische in-

Auteurs: mw. drs. S.T. de Bot, dhr. dr. H.J. Schelhaas, dhr. dr. M.A.A.P. Willemsen, dhr. dr. B.P.C. van de Warrenburg, dhr. prof. dr. H.P.H. Kremer, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour en afdeling Neurologie, dhr. dr. H. Scheffer en mw. prof. dr. N.V.A.M. Knoers, afdeling Antropogenetica, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen. Dhr. prof. dr. H.P.H. Kremer is thans werkzaam op de afdeling Neurologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. S.T. de Bot, neuroloog i.o., Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Neurologie (935), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 33 91, e-mailadres: st.bot@neuro.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: gecompliceerd, hereditaire spastische paraparese (HSP), mutatieanalyse, puur.

Ontvangen 22 mei 2009, geaccepteerd 21 juli 2009.

zichten uitgebreid. De HSP-genen zijn van oudsher genummerd in chronologische volgorde van ontdekking en werden aangeduid met de letters SPG ('spastic paraplegia'). Door de ontdekking van de genen zelf worden inmiddels 13 SPG's met hun genaam aangeduid (bijvoorbeeld *SPAST* in plaats van *SPG4*), wat de overzichtelijkheid niet ten goede is gekomen. Deze bijdrage geeft naast een klinische beschrijving van de meest voorkomende vormen van HSP ook een pragmatische aanpak voor de klinische praktijk. Uitgangspunten hierbij zijn de klinische presentatie en het overervingspatroon. In de tekst worden alleen de klinisch relevante vormen van HSP besproken, in volgorde van frequentie van voorkomen. De overige vormen zijn terug te vinden in *Tabel 1*.

Pure, ongecompliceerde vormen van HSP

Pure, ongecompliceerde HSP's worden doorgaans relatief eenvoudig herkend, vooral wanneer er sprake is van een positieve familieanamnese. Hoofdsymptomen die worden gerekend tot de pure vorm van HSP zijn:

- piramidale verschijnselen in de vorm van hyperreflexie, hypertonie en (relatief) geringe spierzwakte van de benen;
- een spastische gang;
- hooguit lichte vaardigheidsstoornissen en hyperreflexie van de armen;
- imperatieve mictiedrang of zelfs (urge-)incontinentie;
- een verminderde vibratiezin aan de enkels.

Waarschijnlijk betreft 70 tot 80% van alle HSP's een autosomaal dominante aandoening. Hiervan is het grootste deel een pure HSP. Andersom geredeneerd erven de meeste pure vormen van HSP autosomaal dominant over. Algemeen wordt aangenomen dat craniospinale MRI's bij pure HSP's geen of slechts geringe afwijkingen laten zien.

Autosomaal dominante pure vormen

SPG4 (SPAST)

De frequentst voorkomende vorm van AD-HSP wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SPAST*-gen. De schatting is dat *SPAST*-mutaties verantwoordelijk zijn voor ongeveer 40% van alle AD-HSP's.⁴ Inmiddels zijn meer dan 150 verschillende mutaties ('missense'-, 'nonsense'-, 'splice-site'-, deletie- en insertiemutaties) binnen het *SPAST*-gen gevonden.⁴

De gemiddelde debuutleeftijd ligt rond de 30 jaar en

de patiënten verliezen hun mobiliteit gemiddeld 2 decades later.^{8,11} Ongeveer 17% van de patiënten wordt uiteindelijk rolstoelafhankelijk.⁴ Zowel tussen als binnen families zijn echter grote variaties in debuutleeftijd beschreven, uiteenlopend van 1 tot 76 jaar.⁴ In een Nederlandse groep van 151 *SPAST*-mutatiedragers is er sprake van een bimodale verdeling van de beginleeftijd, met een piek onder de 10 jaar en een tweede piek tussen de 30 en 60 jaar (De Bot et al., ongepubliceerde data). Tevens is er een opmerkelijke variabiliteit in ernst van de aandoening, van tot op hoge leeftijd asymptomatische mutatiedragers (bij incomplete penetrantie) tot aan rolstoelafhankelijkheid op veel jongere leeftijd, en zowel binnen één familie als tussen verschillende families. Deze variabiliteit in debuutleeftijd en ernst wordt toegeschreven aan genetisch modifierende factoren. Het *SPAST*-gen codeert voor het eiwit spastine, dat behoort tot de familie van AAA ('ATPases associated with various cellular activities')-eiwitten. Een uitgebreide beschrijving van de pathofysiologische mechanismen volgt hieronder, bij het kopje 'Pathofysiologie'. Naast de spastische paraparese en de bovengenoemde geringe sensibele afwijkingen en mictiedrang, komen bij gericht testen soms ook geringe cognitieve stoornissen voor.¹¹ In een Nederlandse groep van *SPAST*-mutatiedragers werden bij een aantal patiënten additionele afwijkingen gevonden in de vorm van een tremor (bij 10%) of atrofie van het corpus callosum op de MRI-opname van de hersenen (De Bot et al., ongepubliceerde data).

SPG3A (ATL1)

Na *SPG4* is *SPG3A* de tweede frequentst vastgestelde vorm van AD-HSP; dit genotype is verantwoordelijk voor ongeveer 10% van alle AD-HSP's.^{4,12} Het klinisch beeld is een langzaam progressieve pure HSP, die op klinische gronden niet te onderscheiden is van een *SPG4*-type. Wel wordt in het algemeen een jongere debuutleeftijd gezien bij *SPG3A*. Wanneer de beginleeftijd jonger is de 10 jaar, wordt zelfs vaker een *ATL1*-mutatie gevonden dan een *SPAST*-mutatie.¹² Bij patiënten met een debuutleeftijd beneden de 10 jaar is het daarom te verdedigen om bij een pure AD-HSP eerst te testen op *ATL1*-mutaties. *ATL1* codeert voor het eiwit atlastine en de meeste mutaties leiden tot een aminozuursubstitutie. De prevalentie van het *SPG3A*-genotype is in Nederland nog onbekend. Mutatieanalyse van *ATL1* is in Nederland recent mogelijk geworden.

Tabel 1. Genetische vormen van hereditaire spastische paraparesen (volgens de 'Humane Genome Organization' (HUGO)-database). Grize vlakken betreffen pure vormen. Bij het fenotype zijn de afwijkingen op MRI-scan van de hersenen vetgedrukt.

X-gebonden						
Gen (locus)	Chromosoomregio	Eiwit	Beginleeftijd	Fenotype	Additionele symptomen/ MRI-afwijkingen	Mutatieanalyse*
<i>L1CAM</i> (SPG1)	Xq28	celadhesiemolecuul L1	<10 jaar	gecompliceerd	<i>MASA-syndroom</i> (mentale retardatie, afasie, spastische paraparese en adductie van de duimen), corpus callosumhypoplasie, hydrocefalus	UMCG
<i>PLP1</i> (SPG2)	Xq22	proteolipideproteïne 1 + DM20	<20 jaar	gecompliceerd	perifere neuropathie, wittestofafwijkingen op MRI <i>syndroom van Pelizaeus-Merzbacher</i> : progressief beeld met psychomotorische retardatie, insulten, cerebellaire stoornissen (inclusief nystagmus) en spastische quadriplegie	UMCN/ VUmc
<i>SPG16</i>	Xq11.2	-	variabel	puur of gecompliceerd	geringe mentale retardatie, afasie, visusstoornissen, quadriplegie en blaas- en darmstoornissen	-
<i>SPG34</i>	Xq25	-	10-25 jaar	puur	+/- pijn in de benen	-
Autosomaal dominant						
Gen (locus)	Chromosoomregio	Eiwit	Beginleeftijd	Fenotype	Additionele symptomen/ MRI-afwijkingen	Mutatieanalyse*
<i>ATL1</i> (SPG3A)	14q12-q21	atlastine	vaak <10 jaar	puur; langzaam progressief	-	UMCN
<i>SPAST</i> (SPG4)	2p24-p21	spastine	variabel	puur; langzaam progressief	soms: geringe cognitieve stoornissen, zelden: dun corpus callosum	UMCN
<i>NIPA1</i> (SPG6)	15q11.2-q12	'non-imprinted in Prader-Willi/ Angelman syndrome region proteïn 1'	met name volwassen leeftijd	puur	-	-
<i>KIAA0196</i> (SPG8)	8q24	strumpelline	met name volwassen leeftijd	puur; uitgesproken spasticiteit	-	-
<i>SPG9</i>	10q23.2-q24.2	-		gecompliceerd	motorische neuropathie, cataract, korte gestalte, skeletafwijkingen, gastro-oesofageale reflux	-
<i>KIF5A</i> (SPG10)	12q13	neuronaal specifiek kinesine	variabel	puur	soms met distale amyotrofie	-
<i>SPG12</i>	19q13	-	variabel	puur		-
<i>HSPD1</i> (SPG13)	2q24-q34	heat-shockproteïne 60	met name volwassen leeftijd	puur		-
<i>BSCL2</i> (SPG17)	11q12-q14	seipine	vaak <20 jaar	gecompliceerd	<i>syndroom van Silver</i> : spastisch paraparese +/- distale amyotrofie van handen en/of voeten	UMCN

SPG19	9q33-q34	-	met name volwassen leeftijd	puur		-
SPG29	1p31-p21	-		gecompliceerd	sensoneuronale gehoorafwijkingen, pes cavus, hiatus herniae, neonatale hyperbilirubinemie zonder kernicterus	-
REEP1 (SPG31)	2p11.2	'receptor expression-enhancing protein 1'	variabel	puur		UMCN
ZFYVE27 (SPG33)	10q24.2			puur		-
SPG36	12q23-q24	-	-	gecompliceerd	met sensomotorische polyneuropathie	-
SPG37	8p21.2-q13.3			puur		-
SPG38	4p16-p15	-		gecompliceerd	syndroom van Silver: met distale amyotrofie	-
SPG41	11p14.1-p11.2	-	met name <20 jaar	puur		-
SLC33A1 (SPG42)	3q24-q26	acetyl-CoA-transporter		puur		-

Autosomaal recessief

Gen (locus)	Chromosoom-regio	Eiwit	Beginleeftijd	Fenotype	Additionele symptomen/ MRI-afwijkingen	Mutatie-analyse*
CYP7B1 (SPG5A)	8q21.3	cytochroom P450-7B1	<40 jaar	puur; langzaam progressief		-
SPG7	16q	paraplegine	10-40 jaar	puur of gecompliceerd	nervus-opticus-atrofie, cerebellaire stoomissen, polyneuropathie, pes cavus cerebellaire atrofie op MRI	UMCN
SPG11	15q	spatacsine	<25 jaar	gecompliceerd	mentale retardatie of conitiieve stoomissen, polyneuropathie, dun corpus callosum, cerebellaire atrofie, eventueel periventriculaire wittestofafwijkingen	UMCN
SPG14	3q27-q38	-	rond 30 jaar	gecompliceerd	mentale retardatie, visuele agnosie, distale motorische neuropathie, pes cavus	-
ZFYVE26 (SPG15)	14q	spastizine	10-25 jaar	gecompliceerd	syndroom van Kjellin: mentale retardatie, gepigmenteerde maculopathie, dysartrie, cerebellaire stoomissen, spierversval	-
SPG20	13q	spartine	Amish-populatie <10 jaar	gecompliceerd	syndroom van Troyer: mentale retardatie, ontwikkelingsachterstand, cerebellaire stoomissen, amyotrofie, korte gestalte	-
SPG21	15q	maspardine	Amish-populatie 20-40 jaar	gecompliceerd	syndroom van Mast: cognitieve stoomissen, dysartrie, extrapiramidaal syndroom, dystonie, chorea, cerebellaire stoomissen, polyneuropathie, distaal spierversval, cataract, premature veroudering, dun corpus callosum, periventriculaire wittestofafwijkingen	-

SPG23	1q24-q32	-	<10 jaar	gecompliceerd	syndroom van Lison: cognitieve stoornissen, posturele tremor, premature veroudering, pigmentafwijkingen van huid en haar, faciale en skeletdysmorphieën	-
SPG24	13q14	-	<10 jaar	puur	soms pseudobulbair stoornissen	-
SPG25	6q23-q24	-	30-45 jaar	gecompliceerd	bilateraal cataract, congenitaal glaucoom, multipel intervertebrale discusherniaties	-
SPG26	12p11.1-q14	-	20-40 jaar	gecompliceerd	intellectueel verval, dysartrie, polyneuropathie, distaal spierversval	-
SPG27	10q22.1-q24.1	-	<45 jaar	gecompliceerd	mentale retardatie, cerebellaire ataxie, polyneuropathie, microcefalie, faciale en skeletdysmorphieën, blefarofimose	-
SPG28	14q21.3-q22.3	-	<20 jaar	puur		-
SPG30	2q37	-	<20 jaar	puur	soms een sensorische neuropathie	-
SPG32	14q12-q21	-	<10 jaar	gecompliceerd	mentale retardatie, dun corpus callosum, ponsdysrafie	-
SPG35	16q21-q23	-	<10 jaar	gecompliceerd	intellectueel verval en insulten	-
SPG39	19p13	'neuropathy target esterase'	<10 jaar	gecompliceerd	opvallend spierversval in alle ledematen	-
SPG43	19p13.11-q12	-	-	-	-	-
SPG45	10q24.3-q25.1	-	<5 jaar	gecompliceerd	mentale retardatie, opticusatrofie, myopie, congenitale nystagmus, ernstige spastische paraparese	-

*=zie ook: www.dnadiagnostiek.nl, UMCG=Universitair Medisch Centrum Groningen, UMCN=Universitair Medisch Centrum Nijmegen (St Radboud), VUmc=Vrije Universiteit medisch centrum (Amsterdam).

SPG31 (REEP1)

REEP1 codeert voor het mitochondriale eiwit 'receptor expression-enhancing protein1' (REEP1). Mutaties in dit gen werden voor het eerst beschreven in 2006.¹³ Bij 6,5 tot 8,2% van de pure HSP-patiënten, bij wie een SPAST- en ATLI-mutatie reeds waren uitgesloten, werd vervolgens een REEP1-mutatie gevonden.^{13,14} Dit betekent dat REEP1, na SPAST en ATLI, het derde meest voorkomende gen is dat bij mutatie een AD-HSP kan geven. Mutaties in dit gen zijn inmiddels ook bij enkele Nederlandse patiënten aangetoond. Net als in het SPAST-gen worden alle soorten mutaties (voornamelijk 'frame shift'-mutaties) gevonden.^{13,14} Het klinisch beeld is ook vergelijkbaar met dat van het SPG4-type. Naast de langzaam progressieve spastische paraparese heeft een aantal patiënten verminderde vibratiezin aan de benen, een distale amyotrofie met spierzwakte van de armen of urge-incontinentie. Eén patiënt met een bijkomende perifere neuropathie is tot dusverre beschreven.¹⁴

De beginleeftijd heeft een bimodale distributie: 71% van de patiënten heeft voor het eerst klachten vóór het twintigste levensjaar, de overige patiënten pas vanaf 30 jaar met een spreiding tot aan 91 jaar.¹⁴ De beginleeftijd kan ook binnen families sterk variëren, vergelijkbaar met de beginleeftijd bij SPAST-mutaties. Mutatieanalyse van REEP1 is in Nederland recent mogelijk geworden.

Overige autosomaal dominante genen

Van NIPAI (SPG6)- en KIAA0196 (SPG8)-mutaties is bekend dat er vaak een hogere penetrantie bestaat en een uiteindelijk ernstiger klinisch beeld vergeleken met de SPG4- en SPG3A-typen.^{15,16} Van de overige AD-HSP-genen is veel minder bekend en mutatieanalyse wordt op dit moment in Nederland nog niet aangeboden (zie Tabel 1, pagina 217). Een mutatie in het ZFYVE27 (SPG33)-gen, beschreven als een pure AD-HSP in één Duitse familie, werd later ter discussie gesteld en is nu niet meer opgenomen

Tabel 2. Erfelijke aandoeningen met overlappende klinische kenmerken met gecompliceerde vormen van hereditaire spastische paraparesen.

Aandoening	Kenmerken	Mutatieanalyse (eiwit of locus)
SPOAN (AR)	progressieve spastische paraparese, congenitale nervus-opticus-atrofie, axonale sensomotorische polyneuropathie	- (locus 11q13)
S(P)AX2 (AR)	cerebellaire ataxie, dysartrie, horizontale nystagmus	- (locus 17p13)
ARSACS (AR)	ataxie, spasticiteit van de benen, dysartrie, distale atrofie, nystagmus, retina-afwijkingen of opticusatrofie, polyneuropathie, soms lichte mentale retardatie	SACS (sacsinoproteïne)
ARSAL (AR)	spastische ataxie met leukodystrofie, soms urgentieklachten, dysartrie, dystonie, geringe horizontale nystagmus, scoliose, gehoorstoornissen	- (locus 2q33-q34)
friedreichataxie (AR)	ataxie (soms spastisch-atactische gang), dysartrie, nystagmus, verlaagde peesreflexen, Babinski's, verminderde positie- en vibratiezin, scoliose, pes cavus, hamertenen; begint vaak voor adolescentie	<i>FRDA</i> (frataxineproteïne)
TCC en epilepsie (AR)	dun corpus callosum, epilepsie, mentale retardatie	- (locus 8q)
S(P)AX1 (AD)	spastische ataxie, dysartrie, geheugenstoornissen	- (locus 12p13)
SPAR (AD)	pure spastische paraparese, wel of niet gecombineerd met ataxie en mentale retardatie, soms subtiele dystonie	-
AD cerebellaire ataxieën: vooral SCA3, (eventueel SCA1 en SCA7)	ataxie, oftalmoplegie, hyperreflexie, Babinski's, extrapiramidale verschijnselen (chorea), polyneuropathie, dementie, opticusatrofie; beginleeftijd rond 30 jaar	<i>ATX3</i> (ataxine-3)
dHMN II en V (AD)	motorische neuropathie en amyotrofie, ook van de handen; overlap met het syndroom van Silver (<i>BSCL2/SPG17</i>)	dHMN II: <i>HSPB8</i> (22-kD heat-shock-proteïne) dHMN V: <i>GARS</i>

AD=autosomaal dominant, AR=autosomaal recessief.

in de officiële HSP 'Humane Genome Organization' (HUGO)-database (www.genenames.org).⁹

Autosomaal recessieve pure vormen

Pure HSP's worden zelden als autosomaal recessief overervende aandoeningen gezien. Lange tijd werd gedacht dat het *SPG7*-gen, dat codeert voor het mitochondriale eiwit paraplegine, de uitzondering was op deze regel. Inmiddels is gebleken dat bij vrijwel alle *SPG7*-patiënten cerebellaire atrofie zichtbaar is op een MRI-scan van de hersenen (zie ook verderop). Het *SPG7*-gen is dus formeel geassocieerd met een complex fenotype.¹⁷

SPG5 (CYP7B1), SPG24, SPG28 en SPG30

Genotypen *SPG5*, *SPG24*, *SPG28* en *SPG30* geven een puur HSP-fenotype, maar aangezien dit slechts bij een klein aantal families beschreven is, bestaat hierover onzekerheid. Het is op dit moment niet mogelijk om van deze vormen (in Nederland) mutatieanalyse te laten verrichten.

X-gebonden pure vormen

Het is nog maar recentelijk bekend dat er ook X-gebonden pure HSP's bestaan. Naast het *SPG34*-genotype, is ook één familie met het *SPG16*-genotype beschreven met een pure HSP (zie ook hieronder bij

‘Gecomplieerde vormen van HSP’).^{18,19}

SPG34

De SPG34-locus werd in 2008 gevonden bij een (reeds in 1976 beschreven) grote familie van 24 aangedane mannen in 5 generaties.^{20,21} Alle patiënten vertoonden een pure HSP met een beginleeftijd tussen de 12 en 25 jaar. Opvallend waren de bijkomende pijnklachten in de benen en de afwezigheid van urgeklachten.²¹ Het gen is nog niet gevonden.

Gecomplieerde vormen van HSP

Gecomplieerde vormen van HSP delen de ‘spastische paraparese’ als het op de voorgrond staande symptoom, maar gaan gepaard met diverse andere neurologische afwijkingen, zoals mentale retardatie, cerebellaire ataxie, epilepsie, neuropathie, nervus opticus atrofie of zelfs systemische afwijkingen.⁴ Niet alleen het fenotype is complex, maar ook de taxonomie van deze heterogene groep aandoeningen. Sommige zijn in het verleden ingedeeld bij de ataxieën, dementieën of leukodystrofieën, terwijl andere, vergelijkbare beelden wel onder de HSP-noemer zijn geplaatst (zie *Tabel 1*, pagina 217 en *Tabel 2*).

Bij gecompliceerde vormen wordt meestal een AR overervingpatroon gezien. Sommige van deze beelden, bijvoorbeeld SPG20 (syndroom van Troyer) en SPG21 (syndroom van Mast), komen slechts voor binnen geïsoleerde populaties met een hoge mate van bloedverwantschap (bijvoorbeeld de Amish).²² Terwijl bij de pure vorm de overerving (AD, AR, of X-gebonden) de belangrijkste aanwijzing vormt voor het genotype, zijn dat bij de gecompliceerde vormen de begeleidende neurologische en systemische verschijnselen en/of afwijkingen op MRI-opnamen van de hersenen.

Autosomaal recessieve gecompliceerde vormen - Vormen met mentale retardatie en afwijkingen op MRI-beelden van de hersenen

SPG11

Het *SPG11*-gen, dat codeert voor het eiwit spatacsine, is de meest voorkomende vorm van gecompliceerde AR-HSP. Met een relatief jonge beginleeftijd tussen 2 en 23 jaar (gemiddeld 12 jaar) zijn de eerste symptomen vaak een spastische gang en cognitieve achteruitgang of mentale retardatie.²³ Binnen 10 jaar is er sprake van een progressieve en ernstige spastische

paraparese met distale spieratrofie en cognitieve stoornissen. De meeste patiënten raken in hun derde of vierde decade rolstoelgebonden. Polyneuropathie (72%) en pseudobulbaire dysartrie (54%) komen daarnaast frequent voor.²³ Een dun corpus callosum op de MRI-beelden, vaak met corticale atrofie, wordt na ongeveer 10 jaar ziekte vrijwel altijd gevonden, maar kan in de beginfase afwezig zijn. Bij meer dan 50% van de patiënten komen ook (periventriculaire) wittestofafwijkingen voor, waardoor nog wel eens de foutieve diagnose ‘leukodystrofie’ wordt gesteld. Een verschil met de meeste leukodystrofieën is dat de wittestofafwijkingen bij HSP relatief gering zijn en zich beperken tot de capsula interna (het posterieure deel) en de periventriculaire witte stof.²⁴ Karakteristiek voor het *SPG11*-type is het zogenoemde ‘ears of the lynx sign’ ter hoogte van het corpus callosum.²⁵ Recent werd bij dit *SPG11*-type in een Turkse familie juveniel parkinsonisme als additioneel fenomeen beschreven.²⁶ Mutatieanalyse van *SPG11* is in Nederland inmiddels ook mogelijk.

SPG15 (*ZFYVE26*), SPG21, SPG23 en SPG32

HSP-typen *SPG15*, *SPG21*, *SPG23* en *SPG32* worden gekenmerkt door een klinisch beeld met mentale retardatie en (behalve bij *SPG23*) corpus-callosum-afwijkingen. Er bestaat nog een andere AR-HSP met deze combinatie – ‘thin corpus callosum (TCC) plus epilepsy’ – echter zonder officiële SPG-aanduiding (zie *Tabel 2*).²⁷ Van het *SPG15*-type (veroorzaakt door mutaties in het *ZFYVE26*-gen) wordt geschat dat de prevalentie ongeveer 15% van alle AR-HSP’s bedraagt, wat vergelijkbaar is met de prevalentie van *SPG11*.²⁸ *SPG15* geeft een tamelijk karakteristiek klinisch beeld – het syndroom van Kjellin – met naast de spastische paraparese ook cognitieve achteruitgang en cerebellaire afwijkingen of een distale amyotrofie.^{28,29} Polyneuropathie, maculopathie, een dun corpus callosum en wittestofafwijkingen op de MRI-beelden worden vaak, maar niet altijd, gezien.²⁸ Mutatieanalyse is in Nederland nog niet mogelijk.

- Vormen met cerebellaire ataxie

SPG7

Hoewel *SPG7*-mutaties niet altijd een duidelijk klinisch cerebellair syndroom laten zien, wordt bij vrijwel alle patiënten wel cerebellaire atrofie op de MRI-opname van de hersenen gevonden.¹⁷ Bij een combinatie van een relatief pure HSP met cerebellaire atrofie op de MRI-beelden moet dus aan het

Tabel 3. Differentiële diagnose van spastische paraparesen.

Differentiële diagnose van hereditaire spastische paraparesen	
anoxisch	diplegische cerebrale parese
structureel	'tethered cord'-syndroom, chiasmalfomatie, syringomyelie, atlanto-axiale subluxatie, ossificatie van het ligamentum longitudinale posterius, spinale lipomatose, degeneratieve afwijkingen van de cervicothoracale wervelkolom, reumatoïde artritis, ziekte van Bechterew, durale fistel, spinale arterioveneuze malformatie, caverneuze malformatie
infectieus	myelitis op basis van neurolyues, neuroborreliose, tuberculose (ziekte van Pott), brucellose, cytomegalovirus, epstein-barrvirus, herpessimplexvirus, varicellazostervirus, humaan-T-celleukemievirus I, hiv
inflammatoir	multipele sclerose, ziekte van Devic, systemische lupus erythematoses, sarcoïdose
neoplasma	primair of secundair intra- of extramedullaire tumor, neurofibromatose, parasagittaal meningeoom, foramen-magnum-tumor, paraneoplastische necrotiserende myelopathie
vasculair	spinaal sub- of epiduraal hematoom, spinale veneuze trombose, vasculitis, multipele infarcten in cerebro
neurodegeneratief	<i>genetisch</i> (zie ook Tabel 2, pagina 217): spinocerebellaire ataxieën, atypische friedreichataxie, mitochondriale encefalomyelopathie <i>niet-genetisch</i> : amyotrofe laterale sclerose, primaire laterale sclerose
leukodystrofieën*	ziekte van Krabbe, adrenoleukodystrofie (X-gebonden), adrenomyeloneuropathie, metachromatische leukodystrofie, cerebrotendineuze xanthomatose, ziekte van Alexander
aangeboren metabole aandoeningen*	arginase- of biotinidasedeficiëntie, abetalipoproteïnemie, levodopa-responsieve dystonie
deficiënties	vitamine B12-, vitamine E- en koperdeficiëntie
toxisch	lithium, cisplatinum, etoposide, bestralingsmyelopathie, neurolathyrisme, konzo (door te eenzijdig voedsel bij patiënten afkomstig uit Ethiopie/Oost-Afrika, India, Nepal of Bangladesh)

*=zie het overzichtsartikel van Sedel et al. voor een uitgebreide beschrijving van de diverse metabole aandoeningen met overlap met HSP.⁴⁹

SPG7-type worden gedacht. Naast eventuele cerebellaire symptomen worden soms ook bleke papillen en perifere neuropathieën gezien.³⁰ SPG7 is verantwoordelijk voor minder dan 5% van de autosomaal recessieve vormen van HSP.¹⁷ Bij de differentiële diagnose van deze aandoening moet vooral de autosomaal recessieve spastische ataxie van Charlevoix-Saguenay (ARSACS) genoemd worden, een ziektebeeld dat feitelijk een kliniek toont die het midden houdt tussen een HSP en een cerebellaire ataxie. Een overzicht van de ARSACS-mutaties bij Nederlandse

ARSACS-patiënten is recent gepubliceerd.³¹ Deze aandoening openbaart zich altijd voor het twintigste levensjaar (meestal voor het vijfde levensjaar) en gaat gepaard met een polyneuropathie en cerebellaire atrofie op de MRI-beelden. De nog zeldzamere erfelijke spastische ataxieën zijn opgenomen in Tabel 2 op pagina 220.

Naast SPG7 kunnen ook vele andere AR-HSP's gepaard gaan met cerebellaire ataxie, waaronder SPG15, SPG20, SPG21 en SPG27 (zie Tabel 1, pagina 217).

- X-gebonden gecompliceerde vormen

De X-gebonden vormen zijn zeldzaam en geassocieerd met gecompliceerde ziektebeelden, hoewel het SPG34-genotype tot nu toe alleen een pure HSP heeft laten zien (zie onder het kopje X-gebonden pure vormen). Van recessieve en X-gebonden (metabole) aandoeningen met onder andere een spastische paraparese bestaat een uit-gebreide differentiële diagnose (zie *Tabel 2*, pagina 220, en *Tabel 3*).

Het fenotype van SPG16 werd in de eerste publicatie van dit locus in 1997 als zeer complex beschreven, met quadriplegie, afasie, visusstoornissen, lichte mentale retardatie en blaas- en darmstoornissen.¹⁸ Het ziektebeeld manifesteerde zich al in de eerste 3 levensmaanden en de (mannelijke) patiënten kwamen nooit tot lopen. Recent werd echter ook een pure HSP als gevolg van een SPG16-mutatie beschreven (zie eerder).¹⁹

SPG1 (*LICAM*) en SPG2 (*PLP1*)

In Nederland kan alleen worden getest op *LICAM* (in Groningen) en *PLP1* (in Nijmegen en in het VUmc in Amsterdam). Beide vormen worden vanwege de zeer jonge debuutleeftijd (vaak jonger dan 1 jaar) vrijwel alleen door kinderartsen/kinderneurologen gezien.

Door een mutatie in het *LICAM*-gen, dat codeert voor het celadhesie-molecuul L1, is deze HSP-vorm (SPG1) allelisch met X-gebonden hydrocefalus en het MASA-syndroom (mentale retardatie, afasie, spastische paraparese en adductie van de duimen). Bij het beeld hoort tevens agenesie van het corpus callosum.³²

Het *PLP1*-gen codeert voor 2 belangrijke eiwitten in myeline, namelijk proteolipide-proteïne 1 en DM20. Bij *PLP1*-HSP (het SPG2-type) bestaan er, naast de spastische paraparese, een perifere neuropathie en diffuse witte stofafwijkingen op de MRI-scan van de hersenen. Deze HSP-vorm is allelisch met de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher, een witte stofziekte met een debuut op jonge kinderleeftijd die wordt gekenmerkt door ernstige hypomyelinisatie.³³ De verschillende fenotypes kunnen worden toegeschreven aan verschillende effecten van mutaties op de 2 isovormen van het eiwitproduct (proteolipide-proteïne 1 en DM20).³³ Vaak overlijden patiënten in de vroege jeugd.

- Autosomaal dominante gecompliceerde vormen

Gecompliceerde vormen vertonen zelden een autosomaal dominant overervingspatroon. Het blijft

echter wel van belang om bij lichte bijkomende cognitieve verschijnselen, een lichte ataxie of lichte tremor te denken aan de meest voorkomende vorm van HSP, namelijk een mutatie in het *SPAST*-gen.

SPG17 (*BSCL2*)

De bekendste vorm van gecompliceerde AD-HSP wordt veroorzaakt door een mutatie in het *BSCL2* (SPG17)-gen, dat codeert voor het eiwit seipine. Het bijbehorend ziektebeeld wordt van oudsher het syndroom van Silver genoemd, met als meest prominente symptomen – naast de spastische paraparese – een distale amyotrofie van handen en voeten.³⁴ Een mutatie in dit gen kan tevens een pure, autosomaal dominante, distale, hereditaire motorische neuropathie (dHMN) geven: dHMN II (met name voetspierzwakte) of dHMN V (met name handspeerzwakte).^{34,35} De eerste 2 families met een *BSCL2*-mutatie in de Nederlandse populatie werden in 2006 beschreven: de beginleeftijd was in beide families in de eerste of tweede decade, met een langzame progressie en relatief geringe impact op de dagelijkse activiteiten.³⁶ Wel waren er 3 verschillende vormen van initiële presentatie (zowel tussen, maar ook binnen de families), namelijk met prominente (geïsoleerde) zwakte en atrofie van de voetspieren of juist met alleen atrofie van de handspieren ('split hand syndrome').³⁶ De derde vorm presenteert zich met een op de voorgrond staande spastische paraparese, waarbij dan ook eerder een HSP zal worden overwogen.

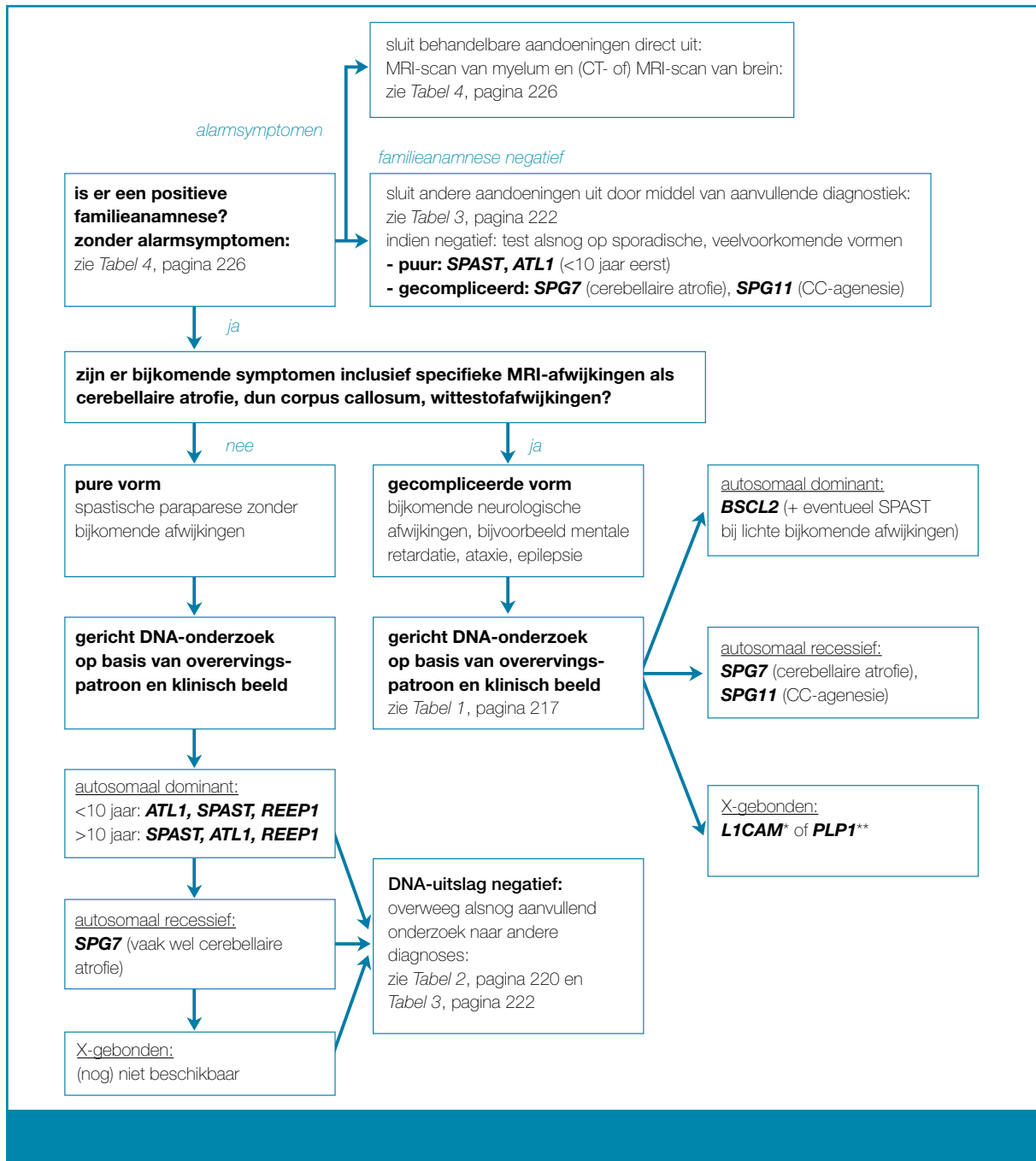
Zeldzamere gecompliceerde AD-HSP-vormen zijn SPG9, SPG29 en SPG38 (zie *Tabel 1*, pagina 217). Differentiaaldiagnostisch moet bij een dominante spastische ataxie ook nog een *SAX-1*-mutatie en 'spastic paraplegia, ataxia, mental retardation' (SPAR) worden overwogen (zie *Tabel 2*, pagina 220). SPAR geeft een wisselend klinisch beeld binnen één familie, van een pure HSP in de oudste generatie tot een spastische ataxie met mentale retardatie in de jongere generaties.³⁷ Het gen moet nog worden ontdekt.

Aanvullend onderzoek

Het stroomdiagram in *Figuur 1* op pagina 224 geeft een overzicht van de diagnostiek bij spastische paraparesen.

Scenario 1

Indien er sprake is van een negatieve familieanamnese, dan bestaat voor zowel de pure, als de gecomplici-



Figuur 1. Stroomdiagram: diagnostiek bij spastische paraparese. *=*te testen in Groningen*, **=*te testen in Nijmegen en Amsterdam – overige mutatieanalyses alleen in Nijmegen*, CC=*corpus callosum*. Bij een pure hereditaire spastische paraparese met duidelijk overervingspatroon kan de MRI-scan van het cerebrum eventueel worden overgeslagen.

ceerde vorm een uitgebreide differentiële diagnose voor de spastische paraparese (zie Tabel 3, pagina 223). Alvorens te komen tot de diagnose ‘HSP’, dienen andere oorzaken uitgesloten te worden. Klachten en verschijnselen die relatief pleiten tegen een HSP zijn te onthouden met behulp van het acroniem ‘SPAST’ (zie Tabel 4).

Echter, er kan sprake zijn van een de-novomutatie of een ogenschijnlijk negatieve familieanamnese (bij-

voorbeeld bij ‘non-paternity’, incomplete penetrantie of een vroeg overleden ouder). Hiervoor bestaat zelfs een speciale term: ‘apparently sporadic spastic paraplegia’ (ASSP).³⁸ Uiteindelijk wordt de tijdelijke diagnose ‘ASSP’ later vaak omgezet in ofwel primaire laterale sclerose (PLS) als de armen, spraak of het slikken toch nog aangetast raken, ofwel alsnog in een HSP als er toch een mutatie wordt gevonden in een HSP-gen (bijvoorbeeld SPAST of SPG7).³⁸ In

een Nederlandse studie werd bij 13% van de ASSP-patiënten met een pure spastische paraparese een *SPAST*-mutatie gevonden; bij een groep patiënten met pure en gecompliceerde vormen van ASSP werd in 11% van de gevallen een *SPG7*-mutatie gevonden.^{39,40} Om die reden lijkt het wel degelijk zinvol om ook in sporadische gevallen te screenen op de meest voorkomende vormen van HSP (zie *Figuur 1*). Het is daarbij belangrijk een onderscheid te maken tussen de pure vorm van HSP en een meer gecompliceerde vorm (zie hierboven). Een MRI-scan van de hersenen kan van belang zijn om te kijken of er sprake is van geassocieerde cerebellaire atrofie, corpus-callosumatrofie of wittestofafwijkingen. Om dit goed te kunnen beoordelen, moeten minimaal transversale T1- en T2- (of FLAIR-)gewogen en sagittale opnames worden gemaakt. Differentiaal-diagnostisch moet bij gecompliceerde vormen vooral aan metabole aandoeningen en leukodystrofieën worden gedacht (zie *Tabel 2*, pagina 220 en *Tabel 3*, pagina 222).

Indien bovengenoemde diagnostiek niets oplevert, is het aan te bevelen het ziektebeloop van de patiënt (tijdelijk) te vervolgen om, indien het beeld toch zou veranderen, geen behandelbare diagnoses te missen. Een voorbeeld van een verraderlijke diagnose is de spinale arterioveneuze malformatie (of een durale fistel), die niet altijd goed zichtbaar is op conventionele MRI-beelden. Hiervoor bestaan geen duidelijke richtlijnen. Controle na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar zou ons voorstel zijn, en uiteraard eerder bij alarmsymptomen. Dit geeft tevens de mogelijkheid om op eventuele nieuwe genen te testen als DNA-analyse in de toekomst mogelijk wordt.

Scenario 2

Bij een duidelijk positieve familieanamnese is het raadzaam een gedetailleerde driegeneratiestamboom te maken. Bij enige twijfel kan neurologisch onderzoek bij familieleden met eventuele geringe of zelfs afwezige klachten verrassend veel opleveren. Het is voorts van belang te vragen naar consanguïniteit. Indien het een pure vorm met autosomaal dominante overerving betreft, dan is er klinisch geen goed onderscheid mogelijk tussen een *SPG3A*, *SPG4* of *SPG31*. Daarom is het gerechtvaardigd om in dat geval mutatieanalyse van alle 3 deze genen in één keer aan te vragen, waarbij de volgorde van bepalen afhankelijk is van de debuutleeftijd (zie *Figuur 1*). Mutatieanalyse bij de voor HSP verantwoordelijke

genen wordt nu meestal sequentieel uitgevoerd, waarbij het gen dat het meest in aanmerking komt prioriteit heeft. Technische ontwikkelingen zullen het in de nabije toekomst mogelijk maken meerdere genen parallel, tegelijkertijd, te onderzoeken. Voor HSP zal het dan mogelijk worden om op grond van de klinische kenmerken verschillende pakketten samen te stellen van parallel te onderzoeken genen. In het stroomdiagram (zie *Figuur 1*) wordt aangeraden eerst een MRI-scan van het cerebrum te maken, omdat eventuele afwijkingen hierop richting kunnen geven aan specifieke DNA-analyse. In het geval van een pure HSP, met bijvoorbeeld een evidente autosomaal dominante overerving, is een MRI-scan van het cerebrum echter niet noodzakelijk en kan direct worden overgegaan tot het aanvragen van DNA-analyse.

Pathofysiologie

Hoewel (zowel klinisch als genetisch) een grote heterogeniteit bestaat tussen de verschillende HSP's, lijkt er toch sprake te zijn van gemeenschappelijke pathogenetische mechanismen die leiden tot de spastische paraparese. Een degeneratie van de langste axonen van de laterale piramidebanen (vanuit de cellen van Betz) doet zich voor en neemt toe van cervicaal naar lumbaal: het zogenoemde 'dying back'-fenomeen.^{41,42} Daarnaast is er een geringe degeneratie van de laterale spinocerebellaire banen in de thoracale en cervicale regio's, evenals een degeneratie van de spinale ganglioncellen in de achterstrengen (tractus gracilis) in tegengestelde richting, namelijk van lumbaal/thoracaal naar de medulla oblongata.^{41,42} In de afgelopen 10 jaar zijn de onderliggende cellulaire mechanismen verder opgehelderd, waarbij tenminste 2 moleculaire 'pathways' een rol lijken te spelen. Het eerste mechanisme is aantasting van het axonaal transport. Met name de axonen van spinale neuronen, die tot een meter lang kunnen zijn, zijn sterk afhankelijk van dit axonaal transport en worden daarom waarschijnlijk als eerste en uiteindelijk het sterkst aangetast.⁸ Het meeste onderzoek hiernaar is tot nu toe verricht bij *SPAST*-mutaties. Bij aanwezigheid van slechts één kopie van het *SPAST*-gen (door een mutatie), ontstaat een zodanig tekort aan spastine dat de integriteit van de axonen wordt aangetast. Indien er 2 kopieën aanwezig zijn, dan is er wel voldoende spastine beschikbaar. Dit fenomeen wordt haplo-insufficiëntie genoemd. Het tweede moleculaire mechanisme betreft mito-

Tabel 4. Alarmsymptomen bij spastische paraparese volgens het acroniem SPAST. Per alarmsymptoom wordt aangegeven waar het bij kan passen en welk aanvullend onderzoek kan helpen differentiëren.

Alarmsymptomen	Passend bij onder andere	Aanvullend onderzoek
Snel ontstaan: acuut-subacuut (uren-dagen-weken)	structurele myelopathie, myelitis, epidurale bloedingen	MRI-opname van wervelkolom, gericht liquoronderzoek
Pijnklachten	myelitis, epidurale bloedingen, werveldestructie door bijvoorbeeld een tumor	röntgen- en MRI-opname van wervelkolom, gericht liquoronderzoek
Armen en/of gelaat duidelijk aangedaan	ALS/PLS	emg
Sensibele grens	structurele myelopathie, myelitis	MRI-opname van wervelkolom, gericht liquoronderzoek
Te forse parese ten opzichte van lichte spasticiteit/hyperreflexie	structurele myelopathie, myelitis	MRI-opname van wervelkolom, gericht liquoronderzoek

ALS=amyotrofe laterale sclerose, emg=elektromyografie, PLS=primaire laterale sclerose. Onder myelitis worden zowel infectieuze als inflammatoire aandoeningen verstaan.

chondriale disfunctie. Waarschijnlijk wordt hierdoor indirect het axonaal transport, dat ATP-afhankelijk is, verstoord. Recent zijn aanwijzingen gevonden voor een mogelijke rol voor een veranderd cholesterol-metabolisme als nieuw, mogelijk, pathofysiologisch mechanisme. De gedachte hierachter is dat het *CYP7B1* (SPG5A)-gen, dat een pure AR-HSP kan geven, ook een rol speelt bij de alternatieve afbraak van cholesterol in de lever.⁴³

Therapie

In de behandeling van HSP is de afgelopen jaren nog niet veel veranderd. Deze bestaat voornamelijk uit een symptomatische aanpak van spasticiteit en de (vaak hinderlijke) imperatieve mictiedrang. Het meest gebruikte spasmolyticum is tot nu toe oraal toegediend baclofen (een GABA-agonist). Het effect van (continu toegediend) intrathecaal baclofen op spasticiteit en looppatroon bij HSP is nog niet onomstotelijk bewezen en lijkt alleen geïndiceerd bij een geselecteerde patiëntengroep.⁴⁴

Alternatieven voor baclofen zijn tizanidine of, bij falen hiervan, oraal dantroleen. Nadelen van deze orale spasmolytica zijn de centrale bijwerkingen in de vorm van algehele vermoeidheid, slaperigheid en concentratieproblemen. Om die reden lijkt een rol weggelegd voor de perifeer werkende injecties met botulinetoxine A, waarmee reeds ervaring bestaat bij spasticiteit na een cerebrovasculair accident. Recent is een studie verricht naar het effect van

injecties met botulinetoxine A bij een genetisch heterogene groep HSP-patiënten, met wisselend succes.⁴⁵ Het grootste effect werd bereikt bij HSP-patiënten met lichte spasticiteit en bij de toevoeging van fysiotherapie aan de twaalfwekelijks injecties met botulinetoxine A.⁴⁵ Een kleine 60% van de patiënten wilde de injecties voortzetten, wat pleit voor een gunstig effect-bijwerkingsprofiel. Om beter inzicht te krijgen in het effect van botulinetoxine A-injecties start binnenkort een eerste trial met pure HSP-patiënten in het Universitair Medisch Centrum Nijmegen.

Studies naar het effect van gabapentine en methylenfenidaat lieten beiden geen verbetering zien van spasticiteit en looppatroon.^{46,47}

Oxybutinine kan gegeven worden om mictiedrang tegen te gaan. Er zijn enige aanwijzingen gevonden dat intrathecaal baclofen een gunstige invloed op de urgeklachten kan geven.⁴⁸ Naast medicamenteuze therapie is fysiotherapie van belang voor het behoud van het motorisch functioneren. De revalidatiearts speelt een belangrijke rol bij preventie van contracturen (orthesen) en bij het coördineren van de paramedische zorg. Voor genetische counseling kunnen patiënten worden doorverwezen naar de klinisch geneticus.

Conclusie

Momenteel zijn er meer dan 40 vormen van HSP bekend, met een duidelijke genetische en klinische

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Overweeg bij een langzaam progressieve spastische paraparese zonder alarmsymptomen een HSP.
2. Een grondig uitgevraagde familieanamnese (inclusief stamboom) en het neurologisch onderzoek van (ogenschijnlijk asymptomatische) familieleden kunnen belangrijke informatie opleveren, waardoor het genetisch onderzoek gericht kan worden aangevraagd.
3. Genetisch onderzoek kan ook nuttig zijn bij een negatieve familieanamnese.
4. Additionele klinische symptomen en/of (subtiële) afwijkingen op de MRI-beelden geven richting aan de differentiële diagnose bij gecompliceerde vormen.

variabiliteit. De meest voorkomende HSP in Nederland is de pure vorm, met een langzaam progressieve spastische paraparese en enkele geringe bijkomende symptomen, die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SPAST* (SPG4)-gen. Inmiddels zijn in Nederland ook enkele families bekend met een mutatie in het *ATL1*-gen of *REEP1*-gen en een pure HSP, welke klinisch niet te onderscheiden is van het SPG4-genotype. Voor de gecompliceerde vormen van HSP geven de geassocieerde symptomen en eventuele afwijkingen op de MRI-beelden richting aan het gericht zoeken naar de onderliggende mutatie, die meestal autosomaal recessief en soms X-gebonden overerft. Bij het ontbreken van een familieanamnese bestaat er een brede differentiële diagnose, waaronder sporadische vormen van HSP. Zolang het onderliggende pathofysiologisch mechanisme – met stoornissen in het axonaal transport en mitochondriale disfunctie – nog niet geheel onttraf is, bestaat er ook nog geen gerichte curatieve therapie. Naast fysiotherapie en revalidatie is symptomatische medicamenteuze therapie, gericht op vermindering van spasticiteit en urgeklachten, nog steeds de behandeling van eerste keus.

Referenties

1. McMonagle P, Webb S, Hutchinson M. The prevalence of "pure" autosomal dominant hereditary spastic paraparesis in the island of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:43-6.
2. Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, Neves JM, Serrano P. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1377-84.
3. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;321:1151-5.
4. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007;20:674-80.
5. Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol* 2003;184(Suppl 1):S106-10.
6. Harding AE. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:871-83.
7. Bruyn RP. Erfelijke spastische paraparese. *Ned Tijdschr Neurol* 1999;6:403-7.
8. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 2008;7:1127-38.
9. Mannan AU, Krawen P, Sauter SM, Boehm J, Chronowska A, Paulus W, et al. ZFYVE27 (SPG33), a novel spastin-binding protein, is mutated in hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 2006;79:351-7.
10. Lin P, Li J, Liu Q, Mao F, Li J, Qiu R, et al. A missense mutation in *SLC33A1*, which encodes the acetyl-CoA transporter, causes autosomal-dominant spastic paraplegia (SPG42). *Am J Hum Genet* 2008;83:752-9.
11. McDermott CJ, Burness CE, Kirby J, Cox LE, Rao DG, Hewamadduma C, et al. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology* 2006;67:45-51.
12. Namekawa M, Ribai P, Nelson I, Forlani S, Fellmann F, Goizet C, et al. SPG3A is the most frequent cause of hereditary spastic paraplegia with onset before age 10 years. *Neurology* 2006;66:112-4.
13. Zuchner S, Wang G, Tran-Viet KN, Nance MA, Gaskell PC, Vance JM, et al. Mutations in the novel mitochondrial protein REEP1 cause hereditary spastic paraplegia type 31. *Am J Hum Genet* 2006;79:365-9.
14. Beetz C, Schule R, Deconinck T, Tran-Viet KN, Zhu H, Kremer BP, et al. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain* 2008;131:1078-86.
15. Rainier S, Chai JH, Tokarz D, Nicholls RD, Fink JK. NIPA1 gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6). *Am J Hum Genet* 2003;73:967-71.
16. Valdmanis PN, Meijer IA, Reynolds A, Lei A, MacLeod P, Schlesinger D, et al. Mutations in the KIAA0196 gene at the SPG8 locus cause hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 2007;80:152-61.
17. Elleuch N, Depienne C, Benomar A, Hernandez AM, Ferrer X, Fontaine B,

- et al. Mutation analysis of the paraplegin gene (SPG7) in patients with hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2006;66:654-9.
18. Steinmuller R, Lantigua-Cruz A, Garcia-Garcia R, Kostrzewa M, Steinberger D, Muller U. Evidence of a third locus in X-linked recessive spastic paraplegia. *Hum Genet* 1997;100:287-9.
19. Tamagaki A, Shima M, Tomita R, Okumura M, Shibata M, Morichika S, et al. Segregation of a pure form of spastic paraplegia and NOR insertion into Xq11.2. *Am J Med Genet* 2000;94:5-8.
20. Zatz M, Penha-Serrano C, Otto PA. X-linked recessive type of pure spastic paraplegia in a large pedigree: absence of detectable linkage with Xg. *J Med Genet* 1976;13:217-22.
21. Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Licinio L, Lezirovitz K, Nascimento RM, et al. Reevaluation of a large family defines a new locus for X-linked recessive pure spastic paraplegia (SPG34) on chromosome Xq25. *Neurogenetics* 2008;9:225-6.
22. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, Guimaraes J, Alves C, Choraio R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol* 1999;56:943-9.
23. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, et al. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nat Genet* 2007;39:366-72.
24. Brockmann K, Simpson MA, Faber A, Bonnemann C, Crosby AH, Gartner J. Complicated hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum (HSP-TCC) and childhood onset. *Neuropediatrics* 2005;36:274-8.
25. Riverol M, Samaranch L, Pascual B, Pastor P, Irigoyen J, Pastor MA, et al. Forceps minor region signal abnormality "ears of the lynx": an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the spatacsin gene (SPG11) on chromosome 15. *J Neuroimaging* 2009;19:52-60.
26. Anheim M, Lagier-Tourenne C, Stevanin G, Fleury M, Durr A, Namer IJ, et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009;256:104-8.
27. Al-Yahyaee S, Al-Gazali LI, De Jonghe P, Al-Barwany H, Al-Kindi M, De Vriendt E, et al. A novel locus for hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and epilepsy. *Neurology* 2006;66:1230-4.
28. Elleuch N, Bouslam N, Hanein S, Lossos A, Hamri A, Klebe S, et al. Refinement of the SPG15 candidate interval and phenotypic heterogeneity in three large Arab families. *Neurogenetics* 2007;8:307-15.
29. Hanein S, Martin E, Boukhris A, Byrne P, Goizet C, Hamri A, et al. Identification of the SPG15 gene, encoding spastizin, as a frequent cause of complicated autosomal-recessive spastic paraplegia, including Kjellin syndrome. *Am J Hum Genet* 2008;82:992-1002.
30. Wilkinson PA, Crosby AH, Turner C, Bradley LJ, Ginsberg L, Wood NW, et al. A clinical, genetic and biochemical study of SPG7 mutations in hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2004;127:973-80.
31. Vermeer S, Meijer RP, Pijl BJ, Timmermans J, Cruysberg JR, Bos MM, et al. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics* 2008;9:207-14.
32. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G, MacFarlane J, Stevenson R, Paterson J, et al. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nat Genet* 1994;7:402-7.
33. Inoue K. PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 2005;6:1-16.
34. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Horl G, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004;36:271-6.
35. Irobi J, Van den Bergh P, Merlini L, Verellen C, Van Maldergem L, Dierick I, et al. The phenotype of motor neuropathies associated with BSCL2 mutations is broader than Silver syndrome and distal HMN type V. *Brain* 2004;127:2124-30.
36. Van de Warrenburg BP, Scheffer H, Van Eijk JJ, Versteeg MH, Kremer H, Zwarts MJ, et al. BSCL2 mutations in two Dutch families with overlapping Silver syndrome-distal hereditary motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2006;16:122-5.
37. Hedera P, Rainier S, Zhao XP, Schalling M, Lindblad K, Yuan QP, et al. Spastic paraplegia, ataxia, mental retardation (SPAR): a novel genetic disorder. *Neurology* 2002;58:411-6.
38. Fink JK. Sporadically occurring neurologic disease: HSP genes and apparently sporadic spastic paraplegia. *Neurology* 2008;71:1468-9.
39. Brugman F, Wokke JH, Scheffer H, Versteeg MH, Sistermans EA, Van den Berg LH. Spastin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Ann Neurol* 2005;58:865-9.
40. Brugman F, Scheffer H, Wokke JH, Nillesen WM, De Visser M, Aronica E, et al. Paraplegin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Neurology* 2008;71:1500-5.
41. Strümpell A. Über eine bestimmte Form der primären kombinierten Systemerkrankung des Rückenmarks. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1886;17:227-38.
42. Strümpell A. Die primäre Seitenstrangklerose (spastische Spinalparalyse). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1904;27:291-339.
43. Tsaousidou MK, Ouahchi K, Warner TT, Yang Y, Simpson MA, Laing NG, et al. Sequence alterations within CYP7B1 implicate defective cholesterol homeostasis in motor-neuron degeneration. *Am J Hum Genet* 2008;82:510-5.
44. Klebe S, Stolze H, Kopper F, Lorenz D, Wenzelburger R, Deuschl G, et al. Objective assessment of gait after intrathecal baclofen in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol* 2005;252:991-3.
45. Hecht MJ, Stolze H, Auf dem Brinke M, Giess R, Treig T, Winterholler M, et al. Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia--report of 19 cases. *Mov Disord* 2008;23:228-33.
46. Scheuer KH, Svenstrup K, Jennum P, Rogvi-Hansen B, Werdelin L, Fenger K, et al. Double-blind crossover trial of gabapentin in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2007;14:663-6.
47. Klebe S, Deuschl G, Stolze H. Methylphenidate fails to improve gait and muscle tone in patients with sporadic and hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord* 2006;21:1468-71.
48. Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *NeuroUrol Urodyn* 1993;12:163-70.
49. Sedel F, Fontaine B, Saudubray JM, Lyon-Caen O. Hereditary spastic paraparesis in adults associated with inborn errors of metabolism: a diagnostic approach. *J Inher Metab Dis* 2007;30:855-64.