유전강직하반신마비의 진단적 접근

¹서울대학교병원 의생명연구원, ²서울대학교병원 신경과, ³서울대학교 의과대학 신경과학교실

최석진^{1,2}, 성정준^{2,3}

Diagnostic Approach to the Suspected Cases of Hereditary Spastic Paraplegia

Seok-Jin Choi, MD^{1,2}, Jung-Joon Sung, MD, PhD^{2,3}

¹Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

³Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS

Spastic paraplegia,
hereditary, Diagnosis

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a heterogeneous group of monogenic neurodegenerative disorders characterized by progressive spasticity of the lower limbs. The clinical features and imaging abnormalities vary greatly according to the affected genes. HSP is classified clinically as pure and complex forms, depending upon the presence or absence of additional neurological defects other than spastic lower limbs. Despite the recent advances in next-generation sequencing technology and its wide availability, a genetic diagnosis of HSP is still not made in more than half of all suspected cases of HSP. In this review, we summarized the various phenotypes of relatively common HSP in clinical practice according to the inheritance pattern, highlighting their clinical, radiological, and neurophysiological features. We further discussed the practical approach to patients with suspected HSP in the current era of next-generation sequencing.

서론

유전강직하반신마비(hereditary spastic paraplegia)는 단일 유전자변이에 의한 신경퇴행성 질환으로 변이 유전자의 종류에 따라 다양한 임상 양상을 보일 수 있다. 전 세계적인 유병률은 10만 명당 2-10명 정도로 보고되고 있으나,^{1,2} 국내 환자의 유병률은 체계적으로 조사된 바가 없다. 유전강직하반신마비는 피질척수로의 퇴행성 변화로 인한 진행성 하지 강직과 심부건반사 항진을 특징으로 한다. 현재까지

약 80여 개의 원인(후보) 유전자가 보고되었으나, 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing, NGS) 및 전장 엑솜 염기서열 분석(whole exome sequencing) 기술의 발전에도 불구하고 유전강직하반신마비 의심 환자의 절반 이상에서 유전자 변이가 확인되지 않고 있다.³⁻⁶

유전강직하반신마비 환자에서 뒤섬유기둥(dorsal column) 퇴행이 동반되는 경우가 흔하고 피질척수로 이외에도 추체외로, 말초신경 등 다른 신경계가 침범되기도 하나, 큰 범주에서 운동신경세포병의 한 스펙트럼으로 분류할 수 있다.

Received: May 30, 2021 / Accepted: June 12, 2021

Address for correspondence: Jung-Joon Sung, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-1015, Fax: +82-2-3668-7831, E-mail: jj saint@snu.ac.kr

운동신경세포병은 위운동신경세포 침범 여부에 따라 위운동신경세포병과 아래운동신경세포병으로 구분할 수 있는데, 위운동신경세포병의 대표적인 형태에는 원발성측삭경화증(primary lateral sclerosis), 유전강직하반신마비 등이 있고, 아래운동신경세포병의 대표적인 형태로 척수근위축증(spinal muscular atrophy), 진행성근위축증(progressive muscular atrophy), 원위유전운동신경병(distal hereditary motor neuropathy) 등이 있다(Fig. 1). 유전강직하반신마비는 변이 유전자의 종류와 아형에 따라 매우 다양한 임상 양상을 보일 수 있는 질환군으로 본고에서는 질병의 모든 측면을 포괄적으로 다루기보다는 실제 진료 현장에서 도움이 될 수 있는 진단 프로세스와 주요 감별 진단에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

1. 임상 양상

유전강직하반신마비는 피질척수로의 퇴행성 변화에 의한 진행성 하지 강직을 특징으로 하는 단일유전자변이로 인한 질환으로, 대부분의 환자는 서서히 진행되는 보행장애를 주소로 병원에 내원한다. 변이 유전자의 종류에 따라 발병시기가 다양하여 영아, 유아, 청소년기에 발병하기도 하고 30-40대 성인이 된 이후에 첫 증상이 나타나기도 한다.

그 외 뒤섬유기둥 침범으로 인한 진동 및 위치 감각 저하와 빈뇨, 절박뇨 등 소변 증상이 흔하게 동반된다. 상지의 강직은 없으나 심부건반사가 항진되어 있는 경우가 많고, 경우에 따라 아래턱반사가 항진되기도 한다. 임상 양상에 따라 진행성 하지 강직과 일부 소변 증상, 하지 감각저하만을 보이는 순수형(pure form)과 인지기능저하, 시신경위축, 추체외로 증상, 소뇌실조, 말초신경병 등을 동반한 복합형(complex form)으로 구분한다.⁷ 이전에는 pure와 complicated로 분류하기도 하였으나, 최근에는 complex 용어를 더 많이 사용하고 있다.

2. 진단

유전강직하반신마비의 확진을 위해서는 원인 유전자의 돌연변이가 확인되어야 한다. 하지만 우선적으로 후천 질환으로 인한 진행성 하지 강직을 배제하는 것이 무엇보다 중요하다. 감별이 필요한 주요 질환을 Table 1에 요약하였다. 이를테면 가장 흔한 SPG4 유전강직하반신마비의 평균 발병 연령은 31.7세이고,⁶ 서서히 진행되는 경과를 나타내는데 반해, 자가면역 질환 또는 부종양증후군으로 인한 하지 강직은 대부분 급성 또는 아급성으로 발생하며 원발측삭경화증의 경우 고령의 나이에 발병하고 거의 모든 경우에 구마비 증상이 나타난다. 최근 독립적인 질환으로 정립된 MOG 항체 연관 질환의 경우, 약 10% 환자는 심한 신경학

Figure 1. Clinical and genetic spectrum of motor neuron diseases including hereditary spastic paraplegia. UMN, upper motor neuron; LMN, lower motor neuron; HSP, hereditary spastic paraplegia.

적 증상에도 불구하고 초기 내원 시 척수 magnetic resonance imaging (MRI)에서 특별한 이상 소견을 보이지 않는 것으로 나타났다.⁸ 그 외, 하지 강직이 서서히 악화되지만 뚜렷한 MRI 이상이 발견되지 않는 다른 단일유전자 질환을 감별해야 한다. 백질이영양증, 대사 질환, 척수소뇌실조, 강직실조 등 다양한 유전 질환이 여기에 포함될 수 있는데, 이들 질환이 NGS 유전자 패널 검사에 포함되지 않을 수 있기 때문에 주의를 요한다. 특히 male-to-male transmission이 없는 경우, 부신백질이영양증(adrenoleukodystrophy) 감별이 필요하다(ABCD1).⁹ 그 외 치료 옵션이 있는 유전 질환인 arginase deficiency, cerebrotendinous xanthomatosis, dopa-responsive dystonia, phenylketonuria, biotinidase deficiency, cobalamin-related remethylation disorders, methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, primary coenzyme Q10 deficiencies 등의 질환을 감별해야 한다. ALS2, SPG11, SETX, VCP 유전자 변이의 경우, 평균 생존 기간이 발병 후 2-5년에 불과한 근위축성측삭경화증의 형태로도 나타날 수 있기 때문에 진단에 각별한 주의를 요한다.¹⁰⁻¹⁶

1) 전기생리학적 검사

유전강직하반신마비 환자의 전기생리학적 검사에 대한 내용은 2016년 발표된 이탈리아 코호트 연구 결과를 소개하겠다.¹⁷ 체성감각유발전위 검사(somatosensory evoked potential)를 시행한 환자 44명 중 30명에서 이상이 확인되었다(68.2%). 하지운동유발전위 검사(motor evoked potential) 결과, 32명 중 31명에서 중추운동전도시간(central motor conduction time)이 연장되어 있거나 유발되지 않았다(96.9%). 이들 31명 중 14명은 상지운동유발전위 검사에서도 이상이 확인되었다(45.2%). 신경전도 검사 및 근전도 검사를 시행한 49명의 환자 중 23명에서 축삭형 말초신경병이 동반되어 있었다(46.9%). 그 외 8명의 SPG31 환자를 대상으로 한 덴마크 연구 결과, 8명 모두 신경근전도 검사에서 단일신경병증이 확인되어 압박으로 인한 신경손상에 취약한 것으로 보인다.¹⁸

2) 영상 검사

대부분의 유전강직하반신마비 환자는 척수 MRI에서 특별한 이상 소견을 보이지 않고, 척수의 경미한 위축 정도만

Table 1. Differential diagnosis of hereditary spastic paraplegia (acquired diseases) (Adopted from Salinas and colleagues³⁸)

Diagnosis	Diagnostic investigation
Structural	
Cervical spondylosis	MRI
Neoplasm	MRI
Chiari malformation	MRI
Atlanto-axial subluxation	MRI
Tethered cord	MRI
Vascular	
Dural arteriovenous malformation	MRI, angiography
Inflammatory	
Primary progressive multiple sclerosis	MRI, CSF
MOG antibody-associated disease	MRI, CSF, anti-MOG antibody
Paraneoplastic	
Stiff-person syndrome	MRI, anti-GAD65, anti-amphiphysin antibodies Cancer work-up
Infectious	
HTLV1	MRI, CSF, HTLV1 serology
HIV	MRI, CSF, HIV serology
Neurosyphilis	MRI, CSF, syphilis serology
Neurodegenerative	
Primary lateral sclerosis	MRI, NCS/needle EMG
Nutritional/metabolic	
Vitamin B12 deficiency	MRI, vitamin B12, homocysteine
Copper deficiency	MRI, copper
Toxic	
N ₂ O gas	MRI, history, vitamin B12, homocysteine, NCS
Iatrogenic	
Radiation-induced	MRI, history

MRI, magnetic resonance imaging; CSF, cerebrospinal fluid; MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein; GAD65, glutamic acid decarboxylase 65; NCS, nerve conduction study; EMG, electromyography.

관찰된다.¹⁹ 척수 실질내 T2 신호 증가 또는 T1 조영 증강 등의 이상이 있는 경우 다른 후천 질환의 가능성을 다시 한번 고려해볼 것을 추천한다. 그 외 뇌 MRI가 유전강직하반신마비의 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 특히 SPG7의 경우 소뇌 위축이 동반되는 경우가 흔하고 소뇌치아핵(dentate nucleus)이 교뇌(pons)에 비해 T2 고신호강도를 나타낼 수 있다.²⁰ SPG11과 SPG15의 경우, 뇌량 위축(thinning of corpus callosum)과 뇌실 주위 백질의 T2 신호 증가를 보일 수 있다(Fig. 2).^{21,22} SPG5를 비롯한 일부 유전강직하반신마비 환자에서 비특이적인 백질 병변을 보일 수 있으나,²³ 이러한 경우 백질이영양증(leukodystrophy) 가능성을 배제해야 한다.

3) 유전자 검사

보고에 따라 차이가 있으나 유전강직하반신마비 환자의 13-40%에서 가족력이 없는 것으로 알려져 있다.^{3,4} NGS 비

용이 감소함에 따라 NGS 기반 유전자 패널 검사가 보편화되고 있으나, 이러한 검사 결과를 해석하기 위해서는 NGS 기술의 한계에 대한 이해가 필요하다. 첫째, NGS 검사는 거대 결실(large deletion) 또는 중복(duplication)을 포함한 유전자 복제수 변이(copy number variation)를 검출하기 어렵다. 둘째, 프로모터(promoter) 또는 인트론 안쪽(deep intron)에 위치한 변이를 찾아내기 어렵다. 마지막으로 삼핵산 반복서열 질환(triple repeat disorders)을 진단하기 어렵다.²⁴ 특히 SPAST 변이로 인한 SPG4의 경우, 엑손 결실이 상대적으로 흔하기 때문에 NGS 유전자 패널 검사에서 병적 변이가 검출되지 않았더라도 유전강직하반신마비의 가족력이 있거나 임상적으로 의심되는 경우 multiplex ligation-dependent probe amplification 검사를 시행하는 것을 추천한다.

Figure 2. Brain magnetic resonance imaging of a 36-year-old woman diagnosed with SPG11. (A) Axial fluid attenuation inversion recovery image shows the ears of the lynx sign (arrows). (B) Sagittal T1-weighted image shows prominent thinning of the corpus callosum (arrow) and mild herniation of the cerebellum (arrowhead) (Adopted from Kim and colleagues²²)

Table 2. Autosomal dominant HSP: causative genes and clinical features

HSP	Gene	Onset	Clinical features
SPG4 (m/c)	SPAST	Mean 31.7 years Up to 70 years	-Usually present with isolated lower limb spasticity -Peripheral neuropathy, ataxia (rare, 5-10%) -Cognitive impairment, extrapyramidal symptoms, dysarthria, dysphagia (rare, <5%)
SPG3A	ATL1	Mean 5.6 years	-Usually present with isolated lower limb spasticity -Axonal neuropathy (25%)
SPG31	REEP1	Bimodal distribution (peaks at the 1st and 4th decades)	-Usually present with isolated lower limb spasticity -Axonal neuropathy (50%)
SPG30	KIF1A	Juvenile to adulthood <11 years (50%)	-Some have mild intellectual disability -Axonal neuropathy (43%)

HSP, hereditary spastic paraplegia.

3. 상염색체 우성 유전(Table 2)

1) SPG4

전체 유전강직하반신마비 중 가장 흔한 형태로, SPAST 유전자 변이에 의해 발생한다.²⁵ SPAST는 미세소관을 절단하고 재성장을 촉진하는 Spastin 단백질을 암호화한다. 608명의 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 상염색체 우성 및 열성 유전을 포함한 전체 유전강직하반신마비 환자의 1/3이 SPG4인 것으로 보고되었으며, 상염색체 우성 유전 가족력이 있는 경우 60%, 가족력이 없는 산발성의 경우 15%를 차지하였다.³ 평균 발병 연령은 31.7세이나 70세에 발병한 환자에 대한 보고도 있다.⁶ 대부분의 경우 발병 초기에는 하지 강직 단독으로 나타나는 순수형이다.⁶ 196명을 대상으로 한 독일 코호트 연구 결과에 따르면 약 5-10%에서 실조 또는 말초 운동신경 침범이 동반되었고, 드물게 인지기능저하, 구마비, 추체외로 증상이 보고되기도 하였다.³

2) SPG3A

두 번째로 흔한 상염색체 우성 유전강직하반신마비로, Atlantin 단백질을 암호화하는 ATL1 유전자 변이에 의해 발생한다. Atlantin은 소포체(endoplasmic reticulum) 막에 존재하는 GTPase로 소포체 막의 homotypic fusion을 매개하는 역할을 한다. SPG3A의 임상 양상은 SPG4와 거의 유사하나 축삭형 말초신경병이 조금 더 흔하게 보고된다(25%).³ 발병 연령이 SPG4에 비해 훨씬 어리다(평균 5.6세).³

3) SPG31

세 번째로 흔한 상염색체 우성 유전강직하반신마비로, 미토콘드리아 단백질인 receptor expression-enhancing pro-

tein 1을 암호화하는 REEP1 유전자 변이에 의해 발생한다.²⁶ 임상 양상은 SPG4 및 SPG3A와 유사하나, 약 50%에서 축삭형 말초신경병이 동반된다.²⁷ 발병 연령은 10대와 40대가 많으나(bimodal distribution), 가계에 따라 매우 다양한 것으로 보고되고 있다.²⁷

4) SPG30

미세소관에 결합하여 소포(vesicle) 및 세포소기관을 운반하는 역할을 하는 Kinesin-like protein KIF1A 단백질을 암호화하는 KIF1A 유전자 변이에 의해 발생한다. 상염색체 우성 유전으로 분류되었으나, 드물게 상염색체 열성으로 유전되기도 한다.^{28,29} 우성 유전의 경우 발병 연령이 0-57세로 매우 다양하나 50% 이상의 환자는 11세 이전에 첫 증상이 발생하였다.²⁸ 30명 중 11명에서 뒤섬유기둥 침범이 있었고, 13명에서 하지 근위부 근력저하 및 근위축이 확인되어 축삭형 말초신경병이 동반되었을 것으로 추정된다. 드물게 인지기능저하가 동반될 수 있다.²⁸

4. 상염색체 열성 유전(Table 3)

1) SPG11

상염색체 열성 유전강직하반신마비 중 가장 흔한 형태로, Spatacsin 단백질을 암호화하는 SPG11 유전자 변이에 의해 발생한다. 발병 연령은 4-36세로 보고되고 있으며 임상 양상이 매우 다양하다. 대부분의 환자에서 인지기능저하가 동반되고 심지어 하지 강직보다 먼저 나타나는 것으로 알려져 있다.²¹ 약 50% 환자에서 축삭형 말초신경병, 실조, 구마비 등의 증상이 동반된다.²¹ 상지 강직으로 진행되는 경우가 많고, 추체외로 증상, 경련, 시신경 위축 등이 동반된 사례

Table 3. Autosomal recessive HSP: causative genes and clinical features

HSP	Gene	Onset	Clinical features
SPG11 (m/c)	SPG11	4-36 years	-Initially present with cognitive impairment, with lower limb spasticity emerging later -Dysarthria, ataxia, axonal neuropathy (>50%) -Parkinsonism, seizure, optic atrophy
SPG5	CYP7B1	Median 13 years	-Usually present with isolated lower limb spasticity -Sensory ataxia (47%) -No cognitive impairment
SPG7	SPG7	Mean 41.7 years Male>Female	-Cerebellar ataxia, common (cerebellar signs 57-90%) -Proximal weakness, common -Progressive external ophthalmoplegia -Optic neuropathy, rarely reported
SPG15	ZFYVE26	Childhood or early adulthood	-Similar to SPG11 -Axonal neuropathy, more common -Parkinsonism, more frequent

HSP, hereditary spastic paraplegia.

도 보고되었다.⁵

2) SPG5

SPG5는 cytochrome P-450 oxysterol 7 α -hydroxylase를 암호화하는 CYP7B1 유전자 변이에 의해 발생한다.³⁰ 25-hydroxycholesterol과 27-hydroxycholesterol (27-OHC)은 CYP7B1에 의해서 7 α -hydroxylation 되는데, CYP7B1 변이에 의해 축적되는 27-OHC가 신경퇴행성 변화를 일으키는 것으로 알려져 있다.³¹ SPG5는 상대적으로 드문 것으로 알려졌다. 중국 코호트에서는 101명의 상염색체 열성 유전 케이스 중 28명이 SPG5로 보고되었다.^{3,4,23,32} 34명의 환자를 대상으로 한 유럽 다기관 연구에서 평균 발병 연령은 13세였고 약 94%의 환자에서 뒤섬유기둥 침범으로 인한 감각 저하가 있었으며 47%는 감각실조를 동반하였다. 인지기능 저하는 보고되지 않았다.³³

3) SPG7

Paraplegin 단백질을 암호화하는 SPG7 유전자 변이에 의해 발생한다. 발병 연령이 평균 41.7세로 늦은 편이며 여자보다 남자가 조금 더 많다.^{3,20,34} SPG11과 마찬가지로 복합형이 대부분이고, 50% 이상의 환자에서 소뇌실조 등 소뇌 징후가 관찰되어 MRI 이상 소견에 부합한다.^{20,35,36} 상하지 근위부 근력저하와 만성진행외안근마비가 상대적으로 흔하게 나타나며, 드물게 시신경병증이 동반되기도 한다.³⁷

4) SPG15

Spastizin 단백질을 암호화하는 ZFYVE26 유전자 변이에 의해 발생한다. 임상 양상은 SPG11과 유사하나 축삭형 말초신경병과 파킨슨 증상이 조금 더 흔하게 동반된다.²¹

5. X염색체 연관 유전 및 모계 유전

드물게 전체 유전강직하반신마비 환자의 1-2% 미만에서 X염색체 연관 또는 모계 유전 방식을 따르는 유전자 변이가 보고된다.

결론

이상으로 유전강직하반신마비의 임상 양상과 유전자 검사를 통한 진단 과정에 대해 알아보았다. 유전강직하반신마비의 진단을 위해서는 치료 방법이 있는 후천 질환과 일부 유전 질환을 감별하는 것이 중요하다. 최근 NGS 유전자 패널 검사가 점차 활성화되고 있으나, 가장 흔한 SPG4 원인

유전자인 SPAST 엑손 결실과 같은 변이는 NGS 검사에서 발견하기 어렵고, 그 외 뚜렷한 MRI 이상이 동반되지 않는 다른 유전 질환 또한 감별해야 하기 때문에 유전강직하반신마비의 유전형-표현형 상관관계를 정확히 이해하는 것이 중요하다.

Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (NRF-2020R1C1C1005122).

REFERENCES

1. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014;42:174-183.
2. Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, Cruz VT, Barros J, Tuna A, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol* 2013;70:746-755.
3. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016;79:646-658.
4. Chrestian N, Dupré N, Gan-Or Z, Szuto A, Chen S, Venkitachalam A, et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016;3:e122.
5. Kara E, Tucci A, Manzoni C, Lynch DS, Elpidorou M, Bettencourt C, et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2016;139:1904-1918.
6. Loureiro JL, Brandão E, Ruano L, Brandão AF, Lopes AM, Thieleke-Matos C, et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013;70:481-487.
7. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1:1151-1155.
8. Sechi E, Krecke KN, Pittock SJ, Dubey D, Lopez-Chiriboga AS, Kunchok A, et al. Frequency and characteristics of MRI-negative myelitis associated with MOG autoantibodies. *Mult Scler* 2021;27:303-308.
9. Maris T, Androulidakis EJ, Tzagournissakis M, Papavassiliou S, Moser H, Plaitakis A. X-linked adrenoleukodystrophy presenting as neurologically pure familial spastic paraparesis. *Neurology* 1995;45:1101-1104.
10. Yang Y, Hentati A, Deng HX, Dabbagh O, Sasaki T, Hirano M, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2001;29:160-165.
11. Denora PS, Smets K, Zolfanelli F, Ceuterick-de Groote C, Casali C, Deconinck T, et al. Motor neuron degeneration in spastic paraplegia 11 mimics amyotrophic lateral sclerosis lesions. *Brain* 2016;139:1723-1734.
12. Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, Abramzon Y, Van Deerlin

- VM, Trojanowski JQ, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68:857-864.
13. Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004;74:1128-1135.
 14. Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, Santorelli FM, di Capua M, Bertini E, et al. Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *Am J Hum Genet* 2002;71:518-527.
 15. de Bot ST, Schelhaas HJ, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP. Hereditary spastic paraplegia caused by a mutation in the VCP gene. *Brain* 2012;135:e223; author reply e224.
 16. Taniguchi T, Hokezu Y, Okada T, Ishibashi M, Hashiguchi A, Matsuura E, et al. A amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 4 family misdiagnosed as hereditary spastic paraplegia-a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2017;57:685-690.
 17. Martinuzzi A, Montanaro D, Vavla M, Paparella G, Bonanni P, Musumeci O, et al. Clinical and paraclinical indicators of motor system impairment in hereditary spastic paraplegia: a pilot study. *PLoS One* 2016;11:e0153283.
 18. Toft A, Birk S, Ballegaard M, Dunø M, Hjermland LE, Nielsen JE, et al. Peripheral neuropathy in hereditary spastic paraplegia caused by REEP1 variants. *J Neurol* 2019;266:735-744.
 19. Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology* 2005;47:730-734.
 20. Hewamadduma CA, Hoggard N, O'Malley R, Robinson MK, Beauchamp NJ, Segamogait R, et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with SPG7 mutations. *Neurol Genet* 2018;4:e279.
 21. Pensato V, Castellotti B, Gellera C, Pareyson D, Ciano C, Nanetti L, et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain* 2014;137:1907-1920.
 22. Kim H, Min YG, Hong SB, Kim MJ, Seong MW, Shin JY. SPG11 Mutation in Hereditary Spastic Paraplegia with Thin Corpus Callosum Diagnosed by Targeted Gene Panel Sequencing. *J Korean Neurol Assoc* 2020;38:359-361.
 23. Dong EL, Wang C, Wu S, Lu YQ, Lin XH, Su HZ, et al. Clinical spectrum and genetic landscape for hereditary spastic paraplegias in China. *Mol Neurodegener* 2018;13:36.
 24. Hensiek A, Kirker S, Reid E. Diagnosis, investigation and management of hereditary spastic paraplegias in the era of next-generation sequencing. *J Neurol* 2015;262:1601-1612.
 25. Solowska JM, Baas PW. Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease. *Brain* 2015;138:2471-2484.
 26. Züchner 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;79:365-369.
 27. Goizet C, Depienne C, Benard G, Boukhris A, Mundwiller E, Solé G, et al. REEP1 mutations in SPG31: frequency, mutational spectrum, and potential association with mitochondrial morpho-functional dysfunction. *Hum Mutat* 2011;32:1118-1127.
 28. Pennings M, Schouten MI, van Gaalen J, Meijer RPP, de Bot ST, Kriek M, et al. KIF1A variants are a frequent cause of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Eur J Hum Genet* 2020;28:40-49.
 29. Klebe S, Lossos A, Azzedine H, Mundwiller E, Sheffer R, Gaussen M, et al. KIF1A missense mutations in SPG30, an autosomal recessive spastic paraplegia: distinct phenotypes according to the nature of the mutations. *Eur J Hum Genet* 2012;20:645-649.
 30. Tsousidou 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;82:510-515.
 31. Lim WL, Martins IJ, Martins RN. The involvement of lipids in Alzheimer's disease. *J Genet Genomics* 2014;41:261-274.
 32. Arnoldi A, Crimella C, Tenderini E, Martinuzzi A, D'Angelo MG, Musumeci O, et al. Clinical phenotype variability in patients with hereditary spastic paraplegia type 5 associated with CYP7B1 mutations. *Clin Genet* 2012;81:150-157.
 33. Schöls L, Rattay TW, Martus P, Meisner C, Baets J, Fischer I, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain* 2017;140:3112-3127.
 34. Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain* 2012;135:2980-2993.
 35. Choquet K, Tétreault M, Yang S, La Piana R, Dicaire MJ, Vanstone MR, et al. SPG7 mutations explain a significant proportion of French Canadian spastic ataxia cases. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1016-1021.
 36. van Gassen KL, van der Heijden CD, de Bot ST, den Dunnen WF, van den Berg LH, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain* 2012;135:2994-3004.
 37. Pfeffer G, Gorman GS, Griffin H, Kurzawa-Akanbi M, Blakely EL, Wilson I, et al. Mutations in the SPG7 gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain* 2014;137:1323-1336.
 38. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 2008;7:1127-1138.