

Hereditaarset spastilist parapleegiat süsteemselt käsitletud uuring Eestis tõi esile uusi andmeid

Mark Braschinsky¹,
Kristiina Rannikmäe¹, Riin Tamm²,
Andres Metspalu^{2,3,4}, Katrin Gross-Paju⁵,
Sulev Haldre¹ – ¹TÜ närvikliinik,
²TÜ molekulaar- ja rakubioloogia
instituut, ³TÜ Eesti Geenivaramu,
⁴Eesti Biokeskus, ⁵Lääne-Tallinna
Keskhaigla neuroloogia osakond

Võtmesõnad: hereditaarne spastiline parapleegia, Strümpelli-Lorraine'i tõbi

Hereditaarne spastiline parapleegia (HSP) on rühm harva esinevaid neurodegeneratiivseid haigusi, millele on iseloomulik jalgade progresseeruv spastilisus hüperrefleksiaga. Maailmas on vähe uuringuid, mis spetsiifiliselt ja süsteemselt seda haigust käsitleks. Eestis puudusid HSP-uuringud seni üldse. Nüüd valminud uuringust selgus, et HSP levimus Eestis on 4,4 juhtu 100 000 inimese kohta. Geeniuuringu tulemusena avastati kümme uut varem kirjeldamata muutust haigust põhjustavas SPAST geenis ning kirjeldati nende haigete fenotüüpe. Esmakordne tervisega seotud elukvaliteedi uuring tõestas, et HSPga inimestel esinev elukvaliteedi halvenemine on seostatav peamiselt füüsilise toimetulekuga.

Hereditaarne ehk pärilik spastiline parapleegia (HSP) on rühm harva esinevaid neurodegeneratiivseid haigusi, millele on iseloomulik jalgade progresseeruv spastilisus hüperrefleksiaga (1). Tegemist on nii

geneetiliselt kui ka kliiniliselt (nii perekondadevahelise kui ka perekonnasisese) väga muutliku haigusega (2). Võimalikud on kõik päritavuse viisid. Kliiniliselt eristatakse puhast (pHSP) ja kompleksset (cHSP) vormi. pHSP korral esineb jalgade spastilisus ja motoorne defitsiit, elavnenud kõõlusperiostaalrefleksid ning vallanduv Babinski refleksi; tavalised on ka süvatundlikkuse ja põiehäired (3). cHSP korral aga kaasuvad teised neuroloogilised või mitte-neuroloogilised nähud, nt amüotroofia, epilepsia, ataksia, düstoonia, perifeerne neuropaatia, vaimse arengu mahajäämus, oftalmoloogilised häired (4). Uuringute kohaselt varieerub HSP levimus umbes 0,5 kuni 12,5 juhuni 100 000 rahvastiku kohta (5–9). Sagedasema ehk autosoom-dominantse pHSP (AD-pHSP) geneetiliselt põhjustab mitu, kuid kõige levinumad on muutused spastiini geenis (SPAST või SPG4): kuni 40%-l juhtudest (3). Praeguseks on selles geenis avastatud enam kui 150 erinevat tüüpi mutatsiooni (3, 10). Kuigi on avaldatud mitmeid SPAST mutatsioonidega haigete ja suguvõsade kirjeldusi, pole praeguse ni kinnitatud selgeid genotüübi-fenotüübi seoseid (11).

HSP kliiniline iseärasus seisneb selles, et spastilisest parapareesist tingitud kõnnakuhaire peamine tegur on suures osas spastilisus ja oluliselt vähemal määral parees ise. Nagu paljud teised neuroloogilised haigused, mõjutab HSP inimeste igapäevast elu. Haiguse kliinilise varieeruvuse tõttu ei avalda see mõju mitte ainult inimeste liikumisvõimele, vaid ka vaimsetele võimetele ja

emotsionaalsele seisundile. Võib oletada, et võrreldes nende isikutega, kellel seda haigust ei esine, on HSPga inimeste tervisega seotud elukvaliteet kehvem. Sellele vaatamata ei ole avaldatud uuringuid, mis spetsiifiliselt seda teemat käsitleks. Meie töö geneetiline osa HSP fenotüübi ja genotüübi seoste kohta on Eestis esimene.

Uuringu eesmärgiks oli määrata HSP levimust Eestis, selgitada välja Eestis esinevad SPAST geeni mutatsioonid, nende esinemissagedus ja kirjeldada SPAST mutatsioonidega haigete fenotüüpe ning uurida haiguse suhtelist mõju elukvaliteedile.

UURITAVAD JA MEETODID

Uuringu kiitis heaks Tartu Ülikooli inim-uuringute eetika komitee (protokoll 110/5, 18.11.2002). Uuringusse ja selle alaosa-desse kaasamiseks võeti osalejatelt teadlik kirjalik nõusolek.

Uuringusse kaasati ainult Eesti Vabariigi elanikud. HSP diagnoosimisel kasutati Finki ja Reidi kirjeldatud kriteeriume (6, 12). Konkureerivad haigused välistati, tuginedes kliinilisele leiule ja vastavatele uuringutele, k.a kesknärvisüsteemi visualiseerimine magnetresonantstomograafia (MRT) abil ning laboratoorne diagnostika (vajaduse korral DNA analüüs). Kõikide Eesti HSP-juhtude leidmiseks uuriti suuremate keskuste nagu TÜ Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Ida-Tallinna Keskhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaigla 1981.–2001. a haiguslugusid. Leiti nii HSP (k.a Strümpelli-Lorraine'i töbi) kui ka konkureerivate diagnoosidega juhud, sh hulgiskleroos (SM), primaarne lateraalskleroos (PLS), hereditaarsed ataksiaid, k.a spinotserebellaarsed (SCA), ning spastiline para- ja/või tetrapleegia (-parees), mis on diagnoositud sündroomina ilma nosoloogilise täpsustusega. Osalesid kõik Eestis praktiseerivad neuroloogid ja perearstid koostöös L. Puusepa nimelise Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi ning Eesti Perearstide Seltsiga. Levimus arvatati 2004. a

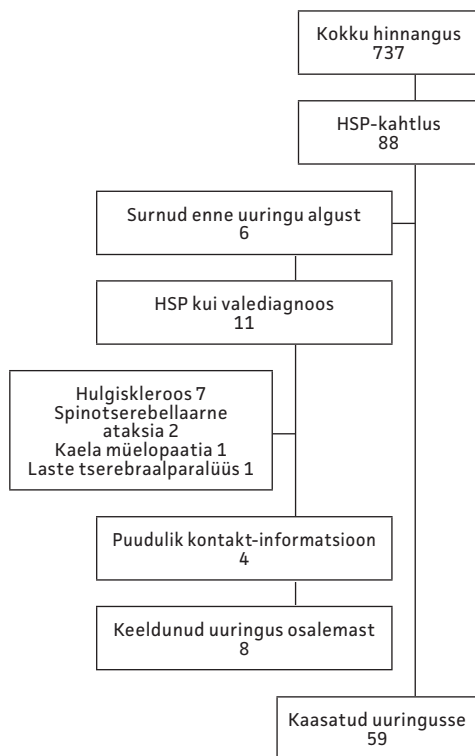
dokumenteeritud Eesti rahvastiku suuruse suhtes (www.stat.ee).

SPAST geenis esinevate mutatsioonide määramiseks kasutati varem kirjeldatud *primer*'eid (13). PCRi produkte analüüsiti denatureeriva kõrgsurvekromatograafia abil (DHPLC) mutatsioonide ning mitmeste ligeeritavate proovide amplifitseerimise (MLPA) abil koopiaarvu muutuste suhtes (14). Sporaadilisi juhte, mis osutusid negatiivseks DHPLC analüüsi alusel, edasi ei uuritud. Kontrollrühma isikutele sekveneeriti ainult need SPAST geeni piirkonnad, kus patsientidel leiti muutused.

Elukvaliteedi hindamiseks valiti RAND-36 küsimustik (15–17).

UURINGU TULEMUSED

Hospitaliseeritute arv kolmes suuremas Eesti haiglas määratud ajaperioodil oli 421 501. Lääne-Tallinna Keskhaigla hospitaliseeritute arvu ei olnud võimalik teada saada,



Joonis 1. Haigusjuhtude jaotus (18).

kuna reorganiseerimise käigus olid andmed kadunud. Kõikidest hospitaliseerituteist valiti 715 juhtu edasiseks täpsustamiseks. Lisaks leidsid neuroloogid 21 haiget ja perearstid ühe, seega kokku 737 juhtu. HSP kinnitati 59 haigel 12 suguvõsast (vt jn 1).

2005. a 1. mai seisuga oli HSP levimus Eestis 4,4 juhtu 100 000 inimese kohta (vt tabel 1) (18).

Vereproovi geneetiliseks analüüsiks andis 49 HSP-diagnoosiga patsienti: 22 pärinesid

kümnest mitteseotud suguvõsast, kümnel oli suguvõsa anamneesis kinnitamata ning 17 olid sporaadilised juhud. 19 (38,8%) haigel esines muutusi SPAST geenis (vt tabel 2). 12-l HSP-diagnoosiga isikul esinesid oletatavad patogeensed muutused SPAST geenis (vt tabel 3).

49 HSPga isikut osales elukvaliteeti määramas alauuringus (vt tabel 4).

Võrreldes kontrollrühmaga olid HSPga patsientidel väiksemad RAND-36 skoorid kaheksas hinnatavas kategoorias (vt jn 2).

Tabel 1. Vanuse- ja soospetsiifiline HSP levimus Eestis (18)

| Vanus | Mehed | | | Naised | | | Kokku | | | | | |
|-----------------|-----------|----|-----------------|------------|-----------|----|-----------------|------------|-----------|----|-----------------|------------|
| | pop (mln) | n | levimus/100 000 | 95%CI | pop (mln) | n | levimus/100 000 | 95%CI | pop (mln) | n | levimus/100 000 | 95%CI |
| 0-9 | 0,0646 | 0 | 0,00 | 0,00-5,71 | 0,0613 | 0 | 0,00 | 0,00-6,02 | 0,1259 | 0 | 0,00 | 0,00-2,93 |
| 10-19 | 0,1008 | 0 | 0,00 | 0,00-3,66 | 0,0961 | 4 | 4,16 | 1,13-10,65 | 0,1970 | 4 | 2,03 | 0,55-5,20 |
| 20-29 | 0,0983 | 4 | 4,07 | 1,11-10,42 | 0,0957 | 0 | 0,00 | 0,00-3,85 | 0,1940 | 4 | 2,06 | 0,56-5,28 |
| 30-39 | 0,0895 | 4 | 4,47 | 1,22-11,44 | 0,0925 | 3 | 3,24 | 0,67-9,47 | 0,1820 | 7 | 3,85 | 1,55-7,92 |
| 40-49 | 0,0915 | 5 | 5,46 | 1,77-12,75 | 0,1023 | 2 | 1,96 | 0,24-7,07 | 0,1938 | 7 | 3,61 | 1,45-7,44 |
| 50-59 | 0,0739 | 13 | 17,60 | 9,37-30,10 | 0,0910 | 8 | 8,79 | 3,79-17,32 | 0,1649 | 21 | 12,74 | 7,88-19,47 |
| 60-69 | 0,0590 | 8 | 13,56 | 5,85-26,72 | 0,0867 | 5 | 5,77 | 1,87-13,46 | 0,1457 | 13 | 8,92 | 4,75-15,26 |
| 70-79 | 0,0355 | 2 | 5,63 | 0,68-20,34 | 0,0717 | 1 | 1,39 | 0,04-7,77 | 0,1072 | 3 | 2,80 | 0,58-8,18 |
| 80+ | 0,0058 | 0 | 0,00 | 0,00-63,50 | 0,0186 | 0 | 0,00 | 0,00-19,81 | 0,0244 | 0 | 0,00 | 0,00-15,10 |
| Eale kohandatud | 0,6189 | 36 | 6,10 | 4,26-8,46 | 0,7160 | 23 | 3,17 | 2,00-4,76 | 1,3349 | 59 | 4,42 | 3,36-5,70 |

Pop – populatsioon miljonites; n – juhtude arv; 95%CI – 95% usaldusväärsuse intervall.

Tabel 2. SPAST geenis leitud muutused

| Geenivariant | Avastamise meetod | Asukoht geenis | Indiviidid (49 patsienti – 100 kontrolli) | Patsiendid | Oletatav patogeensus |
|-------------------------|-----------------------|----------------|---|--------------------|----------------------|
| c.131C>T* | SEKV | Ekson 1 | 2 – 0 | 2942, 2943 | Ei |
| c.484G>A | DHPLC SEKV | Ekson 2 | 3 – 0 | 2627, 2747 2943 | Ei |
| c.685A>G | DHPLC SEKV | Ekson 5 | 1 – 0 | 2930 | Ei |
| c.1174-1G>C | SEKV | Intron 8 | 3 – 0 | 2109, 2930, 2931 | Patogeenne |
| c.1185delA | DHPLC SEKV | Ekson 9 | 1 – 0 | 2752 | Patogeenne |
| c.1276 C>T | SEKV | Ekson 10 | 3 – 0 | 2388, 2747, 2754 | Patogeenne |
| c.1245+202delG* | SEKV | Intron 10 | 3 – 4 | 2321, 2386, 2750 | Ei |
| c.1245+215G>C | SEKV | Intron 10 | 1 – 2 | 2960 | Ei |
| c.1352_1356del GAGAA | DHPLC MLPA SEKV | Ekson 11 | 1 – 0 | 2753 | Patogeenne |
| c.1378C>A | DHPLC SEKV | Ekson 11 | 2 – 0 | 2480, 2482 | Patogeenne |
| c.1518_1519insTC | MLPA SEKV | Ekson 13 | 1 – 0 | 2478 | Patogeenne |
| c.1841_1842insA | DHPLC SEKV | Ekson 17 | 1 – 0 | 2389 | Patogeenne |

SEKV – sekveneerimine; DHPLC – denatureeriv kõrgsurvekromatograafia; MLPA – mitmeste ligeeritavate proovide amplifitseerimine; * – varem kirjeldatud.

Tabel 3. SPAST mutatsioonidega HSP-haigete fenotüübi kirjeldus (19–21)

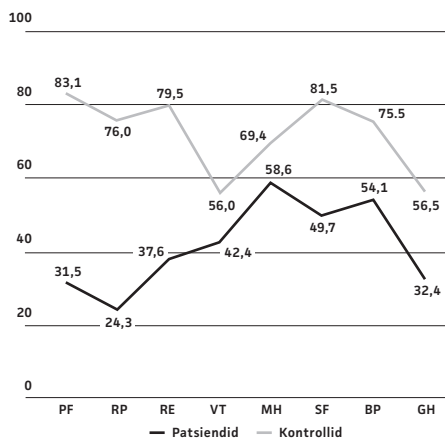
| Patsient | Sugu | Rahvus | Kliiniline vorm | Haiguse algus (a) | Täiendav kliiniline kirjeldus | Suguvõsa nr | Geenivariant |
|----------|-------|------------|-----------------|-------------------|--|-------------|---------------------|
| 2109 | Naine | Eestlane | AD-cHSP | 30 | Põiehäired, kerge dementsus, kerge depressioon | I | |
| 2930 | Naine | Eestlane | AD-pHSP | 35 | Põiehäired, kerge depressioon | I | c.1174-1G>C |
| 2931 | Naine | Eestlane | AD-pHSP | 10 | – | I | |
| 2480 | Naine | Eestlane | AD-pHSP | 28 | Põiehäired, <i>pes cavus</i> , mõõdukas depressioon, käib kepiga | II | c.1378C>A |
| 2482 | Mees | Eestlane | AD-pHSP | 3 | Kerge depressioon | II | |
| 2388 | Naine | Eestlane | AD-pHSP | 40 | Põiehäired, kerge depressioon, käib kepiga | III | |
| 2747 | Mees | Eestlane | AD-cHSP | 21 | Kerged kognitiivsed puudujäägid, mõõdukas depressioon | III | c.1276 C>T |
| 2754 | Naine | Eestlane | AD-pHSP | 12 | Põiehäired, kerge depressioon, käib karkudega | III | |
| 2389 | Naine | Eestlane | AD-cHSP | 46 | Põiehäired, kerged kognitiivsed puudujäägid, kerge depressioon | IV | c.1841_1842insA |
| 2753 | Mees | Venelane | pHSP | 36 | – | NA | c.1352_1356delGAGAA |
| 2752 | Mees | Armeenlane | cHSP | 38 | Põiehäired, kerged kognitiivsed puudujäägid, kerge depressioon, kasutab ratastooli | NA | c.1185delA |
| 2478 | Mees | Eestlane | pHSP | 35 | Sporaadiline, põiehäired, käib kepiga | NA | c.1518_1519insTC |

HSP – hereditaarne spastiline parapleegia; pHSP – puhas HSP; cHSP – kompleksne HSP; AD – autosoomdominantne; NA – ei rakendu.

Tabel 4. Elukvaliteedi uuringus osalenud HSPga isikute andmed

| Tunnus | HSP, n (%) | Kontrollid, n (%) |
|-------------------------|-----------------|-------------------|
| Sugu | | |
| Naine | 21 (42,9) | 316 (57,6) |
| Mees | 28 (57,1) | 233 (42,4) |
| Vanuserühmad (a) | | |
| < 20 | 3 (6,1) | 39 (7,1) |
| 20–29 | 1 (2,0) | 11 (2,0) |
| 30–39 | 3 (6,1) | 42 (7,7) |
| 40–49 | 6 (12,2) | 72 (13,1) |
| 50–59 | 20 (40,8) | 209 (38,1) |
| 60–69 | 13 (26,5) | 150 (27,3) |
| ≥ 70 | 3 (6,1) | 26 (4,7) |
| Haridus | | |
| Algharidus | 3 (6,1) | 16 (2,9) |
| Põiharidus | 12 (24,5) | 82 (14,9) |
| Keskharidus | 12 (24,5) | 400 (72,9) |
| Kutseharidus | 14 (28,6) | 45 (8,2) |
| Kõrgharidus | 8 (16,3) | 6 (1,1) |
| Kokku | 49 (100) | 549 (100) |

Kahe rühma suuremad RAND-36 skooride erinevused esinesid füüsilist tervist kajastavates kategooriates. Kuues kategoorias kaheksast esines statistiliselt oluline erinevus ($p < 0,0001$); VT-kategoorias varieerus p-väärtus vahemikus 0,000006–0,002 ning MH-kategoorias 0,001–0,055.



Joonis 2. Keskmised RAND-36 skoorid HSPga patsientidel ja rahvastikukontrollidel.

PF – füüsiline toimetulek; RP – füüsiline roll; RE – emotsionaalne roll; VT – vitaalsus; MH – vaimne tervis; SF – sotsiaalne toimetulek; BP – kehaline valu; GH – üldine tervis.

KOKKUVÕTE JA JÄRELDUSED

Eestis sedastatud HSP levimus langeb kokku teistes riikides arvatatud levimusega, kuigi riigiti ja piirkonniti on varieeruvus suhteliselt suur, olles vahemikus 0,2–

12,5 juhtu 100 000 inimese kohta (5, 7–9, 22–24). Mitmel patsiendil oli HSP diagnoos välja pandud aastaid enne käesoleva uuringu algust (k.a enne MRT-uuringu kättesaadavust). See asjaolu võib olla peamiseks põhjuseks, miks seitsmel juhul osutus SM valediagnoosiks. Kahel patsiendil oli diagnoositud SCA, kuigi Eestis olemas olevad SCAd geneetiliste vormide testid osutusid negatiivseks. Seega, neil juhtudel on diagnoos puhtalt kliiniline, kui tserebellaarne sündroom domineerib selgelt püramidaalse üle. Kõige raskemini diferentsitav haigus HSPst on PLS. Tavaliselt aitavad ainult kaudsed viited diagnoosida kas üht või teist – lühem kaebuste anamnees ning varasem käte ja bulbaarsete lihaste haaratus on need kliinilised viited, mis toetavad pigem PLS diagnoosi.

Muutused SPAST geenis on sagedasimad haiguse põhjustajad. Meie uuringus avastati kümme uut varem kirjeldamata muutust selles geenis ning kirjeldati nende haigete fenotüüpe. Võrreldes teiste HSP-haigetega ei leitud olulisi haiguse avaldumise iseärasusi, v.a haiguse kliiniline vorm – meie uuringus oli diagnoositud pHSP vorm neljal haigel, kellel esines mutatsioon SPAST geenis. Kuigi kirjanduses esineb mitmeid SPAST mutatsioonidega haigete ja suguvõsade kirjeldusi, pole senini kinnitatud kindlaid genotüübi-fenotüübi korrelatsioone. Eelnimetatu kinnitab SPAST geeni mutatsioonidest tingitud haiguse laialdast kliinilist varieeruvust (25–27). Elukvaliteedi alauuring tõestas esimest korda teadusli-

kult, et HSPga inimestel esinev elukvaliteedi halvenemine on seostatav peamiselt füüsilise toimetulekuga, kuid mitte oluliselt vaimse tervise ja see on kooskõlas haiguse kliinilise iseloomuga.

Kõikidele kirjeldatud haigusega kaasnevatele sümptomitele ja sündroomidele on võimalik pöörata adekvaatset tähelepanu. Meie uuringu tulemused aitavad kliinitsistidel, kes puutuvad kokku HSP-haigetega, keskenduda võimalikele probleemidele, mis omakorda suurendab tõenäosust avastada haigus õigel ajal ja mõjustada seda adekvaatselt. Tegemist on keerulise ja kompleksse haigusega, kus esineb veel mitmeid lahendamata probleeme, mis vajavad edaspidiseid teaduslikke uuringuid.

TÄNUAVALDUS

Artikli autorid tänavad abi eest andmete kogumisel, uuringute tegemisel ja tulemuste analüüsimisel järgmisi uurimisrühma liikmeid ja koostööpartnereid: Siiri-Merike Lüüs (Tartu Ülikooli Kliinikum), Katrin Antsov (Pärnu Haigla), Georgi Zjablov (Ida-Viru Keskhaigla), Krista Fischer (Cambridge'i Ülikool, Suurbritannia), Christian Beetz (Jena Ülikooli Haigla, Saksamaa), Elena Saez-Ferrero (Jena Ülikooli Haigla, Saksamaa), Catherine Boillot (Rahvusvaheline Vähiuuringute Agentuur, Prantsusmaa), Federico Canzian (Saksamaa Vähiuuringu Keskus, Saksamaa), Elve Raukas (Pärnu Haigla), Kadri Parts (Lääne-Tallinna Keskhaigla), Heigo Maamägi (Lääne-Tallinna Keskhaigla), Inga Zopp (Lääne-Tallinna Keskhaigla), Liina Vahter (Lääne-Tallinna Keskhaigla), Ülle Krikmann (Tartu Ülikooli Kliinikum), Aire Raidvee (Tartu Ülikool), Mart Kals (AS Resta).

Mark.Braschinsky@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Tallaksen CM, Dürr A, Brice A. Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr Opin Neurol* 2001;14(4):457–63.
2. Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol* 2003;184(suppl 1):S106–10.
3. Depienne C, Stevanin G, Brice A, et al. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007;20:674–80.
4. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;21:1151–5.
5. Skre H. Hereditary spastic paraplegia in western Norway. *Clin Genet* 1974;6:165–83.
6. Reid, E. Pure hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet* 1997;34(6):499–503.
7. 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(1):43–6.
8. Leone M, Bottachi E, D’Alessandro G, et al. Hereditary ataxias and paraplegias in Valle d’Aosta, Italy: a study of prevalence and disability. *Acta Neurol Scand* 1995;91:183–7.
9. Filla A, DeMichele G, Marconi R, et al. Prevalence of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, a region of Italy. *J Neurol* 1992;239:351–3.
10. Shoukier M, Neesen J, Sauter SM, et al. Expansion of mutation spectrum, determination of mutation cluster regions and predictive structural classification of SPAST mutations in hereditary spastic paraplegia. *Eur J Hum Genet* 2009;17:187–94.
11. Sauter S, Dörwald N, Engel W, et al. No correlation between amount of aberrant transcript and severity of phenotype in

- hereditary spastic paraplegia patients with a c.1242A > G splice mutation in the SPG4 gene. *J Neurol* 2006;253:804–5.
12. Fink JK, Heiman-Patterson T, Bird T, et al. Hereditary spastic paraplegia: advances in genetic research. *Neurology* 1996; 46:1507–14.
 13. Lindsey JC, Lusher ME, McDermott CJ, et al. Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients with hereditary spastic paraparesis. *J Med Genet* 2000;37:759–65.
 14. Beetz C, Nygren AO, Schickel J, et al. High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2006;67:1926–30.
 15. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993;2(3):217–27.
 16. McHorney CA, Ware Jr JE, Lu JF, et al. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care* 1993;32(1):40–66.
 17. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36), I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473–83.
 18. Braschinsky M, Lüüs S-M, Gross-Paju K, et al. The prevalence of hereditary spastic paraplegia and the occurrence of SPG4 mutations in Estonia. *Neuroepidemiology* 2009;32:89–93.
 19. Braschinsky M, Parts K, Maamägi H, et al. Functional assessment of lower extremities in hereditary spastic paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(11):1887–90.
 20. Braschinsky M, Zopp I, Kals M, et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: What to Expect? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;doi:10.1136/jnnp.2009.180331.
 21. Vahter L, Braschinsky M, Haldre S, et al. The prevalence of depression in hereditary spastic paraplegia. *Clin Rehabil* 2009;23(9):857–61.
 22. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol* 1999;56(8):943–9.
 23. Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD, et al. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1377–84.
 24. Polo JM, Calleja J, Combarros O, et al. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991;114:855–66.
 25. Yip AG, Dürr A, Marchuk DA, et al. Meta-analysis of age at onset in spastin-associated hereditary spastic paraplegia provides no evidence for a correlation with mutational class. *J Med Genet* 2003;40:e106.
 26. Starling A, Rocco P, Passos-Bueno MR, et al. Autosomal dominant (AD) pure spastic paraplegia (HSP) linked to locus SPG4 affects almost exclusively males in a large pedigree. *J Med Genet* 2002;39:e77.
 27. Mitne-Neto M, Kok F, Beetz C, et al. A multi-exonic SPG4 duplication underlies sex-dependent penetrance of hereditary spastic paraplegia in a large Brazilian pedigree. *Eur J Hum Genet* 2007;15:1276–9.

SUMMARY

The first systematic study on hereditary spastic paraplegia in Estonia revealed original findings

INTRODUCTION. Hereditary spastic paraplegia (HSP) comprises a heterogeneous group of rare neurodegenerative disorders characterized by progressive spasticity and hyperreflexia of the legs. Many aspects of this disorder are studied poorly if at all. It was never studied systematically in Estonia.

AIMS. The aims of this study were to evaluate the overall prevalence of HSP in Estonia, to detect new mutations in the SPAST gene, to characterize the phenotype of Estonian patients with HSP caused by mutations in the SPAST gene, to examine the relative impact of HSP on the health related quality of life (HRQoL) experienced by the HSP population in Estonia.

METHODS. A multi-source approach was used to calculate the prevalence of HSP in Estonia. The PCR products of all samples were screened by denaturing high-performance liquid chromatography. To screen all samples for SPAST copy number aberrations, a multiplex ligation-

dependent probe amplification assay was used. Sporadic cases with a normal DHPLC profile were not sequenced; all other cases underwent sequencing. The HRQoL was evaluated using a RAND 36-Item Health Survey 1.0 questionnaire.

RESULTS. The crude prevalence rate of HSP in Estonia was found to be 4.4 per 100,000 individuals. Twelve changes in the SPAST gene were detected and confirmed, of which ten were new. The HRQoL was lower in persons with HSP, being affected mostly by reduced physical abilities, which can be expected based on the nature of this neurological disorder.

CONCLUSIONS. Our finding of a crude prevalence of 4.4 per 100,000 individuals is consistent with previous reports from studies performed elsewhere. We have identified new changes in the SPAST gene. The HRQoL in patients with HSP was found to be significantly lower than that for the general population.