

cerebral. Aunque inicialmente se planteó el papel estimulante sobre ánimo y libido de la metabolización de selegilina en productos anfetámicos y metanfetámicos, publicaciones posteriores sobre rasagilina parecen apoyar más un efecto por la promoción de la dopamina. La safinamida, con una inhibición de la MAO-B altamente selectiva, provocaría asimismo un aumento de sus niveles extracelulares en el cuerpo estriado. No está claro que sus otros mecanismos, como el papel del glutamato sobre el comportamiento impulsivo¹⁰ o la inhibición de los canales de sodio y calcio, puedan desempeñar algún papel en la aparición de este trastorno.

Algún estudio ha encontrado una asociación estadísticamente significativa de rasagilina con aparición de TCI en pacientes en tratamiento simultáneo con agonistas dopaminérgicos¹¹, como es el caso notificado sobre safinamida. Nuestro caso es, que nosotros conocíamos, el primero descrito de hipersexualidad con safinamida en un paciente sin tratamiento concomitante con agonistas dopaminérgicos. En función de nuestra experiencia proponemos ser cautos en pacientes con alucinaciones previas por tratamiento dopaminérgico o clínica de deterioro cognitivo e informar a paciente y familiares de esta rara eventualidad para su detección precoz, de llegar a producirse.

Conflicto de intereses

Alfredo Puy-Núñez ha recibido honorarios como ponente por parte de UCB, Teva y Zambon.

Irina Cabo-López ha recibido honorarios como ponente por parte de Bial y Zambon.

Bibliografía

1. Nakum S, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality in patients with Parkinson's disease following dopaminergic therapy: A systematic literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;25:10–6.
2. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67:589–95.



Utilidad del exoma en el estudio de la paraparesia espástica y la atrofia cerebelosa: mutación de novo en el gen *KIF1A*, una nueva esperanza pronóstica

Usefulness of exome sequencing in the study of spastic paraparesis and cerebellar atrophy: De novo mutation of the *KIF1A* gene, a new hope in prognosis

Sr. Editor:

La paraparesia espástica hereditaria es un grupo de trastornos neurodegenerativos con heterogeneidad fenotípica

3. Kios KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11:381–6.
4. Voon V, Hassan K, Zuroski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviours in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67:1254–7.
5. Riley DE. Reversible transvestic fetishism in a man with Parkinson's disease treated with selegiline. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25:234–7.
6. Shapiro MA, Chang YL, Munson SK, Okun MS, Fernandez HH. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: Report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:392–5.
7. Reyes D, Kurako K, Galvez-Jimenez N. Rasagiline induced hypersexuality in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2014;21:507–8.
8. Simonet C, Fernández B, Cerdán DM, Duarte J. Hypersexuality induced by rasagiline in monotherapy in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2016;37:1889–90.
9. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Valle-Arcos D. Hypersexuality possibly associated with safinamide. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37:635–6.
10. de-Sola J, Rubio G, Rodríguez F. Impulsivity: The prelude to behavioral addictions? *Health and Addictions.* 2013;13:145–55.
11. García-Ruiz PJ, Martínez Castriello JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: A multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:840–4.

A. Puy-Núñez*
e I. Cabo-López

Servicio de Neurología, Hospital Provincial, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Casas Novas, Pontevedra, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfredo.puy.nunez@sergas.es
(A. Puy-Núñez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.07.004>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

y genética, caracterizados clínicamente por espasticidad y debilidad progresiva de los miembros inferiores, y en los que se describen formas de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al X. Actualmente hay 72 tipos descritos, de los cuales no todos tienen una mutación causal claramente definida.

Presentamos el caso de un varón de 7 años con paraparesia espástica familiar MRD9 en relación con la variante patogénica en heterocigosis en el gen *Kinesin Family Member 1A (KIF1A)* (mutación tipo missense en Chr 2:241724479C/T; exón 7, con modificación de p.Arg216His).

El paciente acude por primera vez a consulta traído por sus progenitores a los 3 años de edad por percibir cierto retraso psicomotor: sostén cefálico a los 2,5 meses, sedestación a los 10 meses, primeros bisla-



Figura 1 Plano sagital (RM craneal); visualización de atrofia cerebelosa moderada.

bos con 13-16 meses y marcha a los 21 meses. El niño había comenzado la escolarización, pero mostraba mayor lentitud de aprendizaje con respecto a sus compañeros, con un lenguaje más pobre (si bien la comprensión estaba conservada). A nivel de antecedentes, el embarazo cursó con normalidad, realizándose una cesárea a las 38 semanas, con un APGAR 10/10, siendo el periodo neonatal completamente normal (pruebas endocrino metabólicas y desarrollo ponderoestatural normales). No existía consanguinidad familiar.

A la exploración destacaba hiperreflexia en miembros inferiores (especialmente en hemisferio derecho), con un reflejo cutáneo plantar extensor bilateral y una marcha espástica. No se constataron alteraciones en la fuerza motora (mínimo aumento de tono en miembro inferior derecho) ni en la sensibilidad, tampoco dismetrías.

Fue además diagnosticado de vejiga neurógena. El paciente fue también valorado por parte de oftalmología y otorrinolaringología, sin otros hallazgos aparte de astigmatismo en ambos ojos.

Ante la sospecha de paraparesia espástica de posible causa genética vs. secundaria a parálisis cerebral infantil se realiza una RM craneo-medular, así como un estudio de X-frágil y un cariotipo que son normales. Los ácidos pristanico, fitánico y grasos de cadena muy larga fueron también normales. Analíticamente: CK de 189, cobalamina 603 pg/ml, vitamina D 19 ng/ml, vitamina E 12,2 µg/ml, anticuerpos contra la gliadina deaminada y contra la transglutaminasa negativos.

Posteriormente se solicitan potenciales evocados somestésicos, auditivos y visuales que son normales (apenas un discreto incremento bilateral de latencia de P100 probablemente relacionado con defecto de refracción), así como un electroneurograma que muestra una polineuropatía sensitiva axonal de intensidad moderada. En la RM craneal de control realizada se visualiza un discreto grado de atrofia cerebelosa (vermis y hemisferios) (fig. 1) con ampliación de espacios cisternales, no detectada en la RM previa 3 años atrás.

Ante estos resultados, se solicita secuenciación del exoma humano para identificar variantes genómicas en 122 genes asociados a paraparesia espástica y ataxias, detectándose la variante patogénica en heterocigosis en el gen *KIF1A*. Se realiza estudio a los padres que no son portadores de la mutación.

Evolutivamente se ha ido observando una mejoría de la marcha, así como de la motricidad fina si bien padece de déficit de atención y de problemas para la escritura fina. El paciente ha referido ocasionalmente molestias en los dedos de las manos en relación con la actividad física. Desde los 6 años es capaz de controlar esfínteres, manteniendo seguimiento por parte de nefrología.

A día de hoy, el paciente sigue escolarizado y aunque precisa de mucho apoyo, es capaz de leer y de escribir. A reseñar que tras introducción de metilfenidato se constata notable mejoría del rendimiento académico.

El panel utilizado para la preparación de la librería ha sido diseñado mediante tecnología Ion AmpliSeq™ Exome (Life Technologies), captura >97% de las CCDS (> 19.000 genes, > 198.000 exones, > 85% de las alteraciones responsables de las enfermedades de origen genético) y de las regiones de *splicing* flanqueantes (5 bp), tiene un tamaño de ~33Mb y comprende un total de 293.903 amplicones. La secuenciación de la librería se realizó en un secuenciador masivo de última generación, Ion Proton™ (Life Technologies). Las secuencias obtenidas han sido alineadas frente al genoma de referencia (*build 37* del genoma Hg19), con el *software* TMAP –*Ion-Alignment*. Las secuencias alineadas y filtradas, según criterios de calidad específicos, fueron analizadas para la identificación de las variaciones de los nucleótidos respecto al genoma de referencia, *variantes* (*variant-Caller*). La anotación de las variantes se ha realizado con la última versión disponible de Ion Reporter™ (Life Technologies), que permite, en el caso del análisis de trios, la anotación de las variantes del probando según el tipo de categoría genética. El análisis realizado está dirigido a la identificación de variantes incluidas en regiones exónicas o regiones de *splicing*, que impliquen una modificación a nivel de proteína (mutaciones de cambio de sentido o sin sentido e inserciones, deleciones o *indels* de nucleótidos), que se encuentren en una frecuencia superior al 40% de las lecturas. La lista de las variantes identificadas ha sido evaluada con la información de la base de datos de polimorfismos descritos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>, <http://www.1000genomes.org/>, y <http://evs.gs.washington.edu/EVS>) para identificar variantes benignas que suelen existir en la población general y que no han sido asociadas a enfermedades (variantes presentes al menos en un 1% de la población).

Asimismo, se ha estimado el efecto funcional de las variaciones genómicas clasificadas como patogénicas utilizando 7 sistemas de predicción (*SIFT*, *PROVEAN*, *PolyPhen2*, *MutationTaster*, *MutationAssessor*, *LRT* y *FATHMM*) incluidos en el paquete de análisis de *ALAMUT* (<http://www.interactivebiosoftware.com>) y en el paquete *ANNOVAR* (<http://www.openbioinformatics.org/annovar/>). Finalmente, se ha evaluado la asociación de las mutaciones identificadas con los síndromes OMIM.

La variante c.647G>A en el gen *KIF1A* ha sido identificada mediante secuenciación masiva del exoma humano con el

Tabla 1 Recapitulación de las características clínicas y genéticas de los pacientes con mutaciones *de novo* del gen *KIF1A* obtenidas de las series de casos publicadas en la literatura

Serie de casos	Lee JR et al. ¹ ; septiembre 2014	Esmaeeli Nieh S et al. ² ; junio 2015	Ohba C et al. ³ ; diciembre 2015
Localización mutación	Dominio motor	Dominio motor	Dominio motor
Número de pacientes con mutaciones <i>de novo</i> KIF1A	11	5	5
Forma de inicio	—	Retraso del desarrollo motor (100%)	Retraso del desarrollo motor (60%) y alteraciones de la marcha (40%)
Clínica			
<i>Alteraciones de la marcha</i>	No especifican porcentaje	100%	100%
<i>Hiperreflexia</i>	No especifican porcentaje	100%	100%
<i>Síntomas cerebelosos</i>	—	—	100%
<i>Atrofia cerebelosa</i>	No especifican porcentaje	—	100%
<i>Espasticidad extremidades</i>	No especifican porcentaje	100%	80%
<i>Hipotonía</i>	No especifican porcentaje	100%	20%
<i>Alteraciones conducción nerviosa</i>	No especifican porcentaje	—	60%
<i>Debilidad muscular</i>	—	—	60%
<i>Hipertrofia muscular</i>	—	—	40%
<i>Torpeza extremidades superiores</i>	—	—	80%
<i>Atrofia nervio óptico</i>	No especifican porcentaje	50%	60%
<i>Microcefalia</i>	—	66%	—
<i>Alteraciones del lenguaje</i>	No especifican porcentaje	No especifican porcentaje	—
Pronóstico	Dos individuos con mutación p.E253K con peor evolución. Peor pronóstico mutaciones <i>de novo</i> en comparación con las heredadas	Curso degenerativo progresivo	Curso degenerativo progresivo

estudio de 122 genes asociados a la paraparesia espástica y a ataxias. El número medio de lecturas para el estudio realizado ha sido de 90. La profundidad de lectura de los amplicones incluidos en el estudio ha sido inferior a 10X en el 4,4% de los amplicones secuenciados.

La variante en el gen *KIF1A* ha sido confirmada mediante secuenciación directa por el método de Sanger. Dicha variante está presente en heterocigosis en la muestra del paciente.

La variante *KIF1A* c.647G>A (p.Arg216His), se trata de una variante de cambio de sentido que afecta al dominio motor de la proteína y que ha sido registrada como una variante patogénica en la base de datos HGMD (*accession*: CM157166). Consiste en el cambio de nucleótido c.647G>A (NM_001244008.1) en el exón 7 del gen *KIF1A* de 49 exones y localizado en la citobanda 2q37.3. Es por tanto una variante exónica (exón 7 del gen *KIF1A*). Este cambio da lugar a la sustitución de una arginina por una histidina en la posición 216 de la proteína (p.Arg216His), generando una mutación de cambio de sentido.

Esta variante ha sido registrada en la base de datos dbSNP con el identificador rs672601368, sin frecuencia alélica asociada. Los resultados de los sistemas de análisis

bioinformático de predicción del efecto de las mutaciones indican, en 6 de los 7 predictores utilizados (*PROVEAN*, *SIFT*, *PolyPhen2*, *MutationTaster*, *MutationAssessor* y *FATHMM*), que se trata de una variante deletérea⁴⁻⁹.

La variante ha sido descrita previamente en un paciente varón de 16 años que presenta neuropatía periférica, paraparesia espástica y retraso motor y del lenguaje, entre otras características clínicas; y en el que se identificaron 2 variantes *de novo*: la variante *KIF1A* c.647G>A y una variante en *NID1*. En este paciente se postula que la clínica que presenta se debe principalmente a la variante identificada en *KIF1A*. La presencia de variantes de cambio de sentido *de novo* en el dominio motor de *KIF1A* se ha asociado a un cuadro clínico caracterizado por discapacidad intelectual, paraparesia espástica, neuropatía axonal y atrofia cerebelar que generalmente llevan a un deterioro progresivo con mala evolución (tabla 1)¹⁰⁻¹³.

El caso que presentamos, sin embargo muestra una cierta estabilidad clínica presentando una mejoría en varias áreas tanto físicas como cognitivas.

El uso del exoma de forma precoz podría suponer un ahorro material y temporal a la hora de conseguir un diagnóstico.

Bibliografía

1. Lee JR, Srour M, Kim D, Hamdan FF, Lim SH, Brunel-Guitton C, et al. De novo mutations in the Motor Domain of KIF1A cause cognitive impairment, spastic paraparesis, axonal neuropathy, and cerebellar atrophy. *Hum Mutat.* 2015;36:69–78.
2. Esmaeeli Nieh S, Madou MRZ, Sirajuddin M, Fregeau B, McKnight D, Lexa K, et al. De novo mutations in KIF1A cause progressive encephalopathy and brain atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2:623–35.
3. Ohba C, Haginoya K, Osaka H, Kubota K, Ishiyama A, Hiraide T, et al. De novo KIF1A mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance. *J Hum Genet.* 2015;60:739–42.
4. Ylikallio E, Kim D, Isohanni P, Auranen M, Kim E, Lönnqvist T, et al. Dominant transmission of de novo KIF1A motor domain variant underlying pure spastic paraplegia. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1427–30.
5. Rinaldi F, Bassi MT, Todeschini A, Rota S, Arnoldi A, Padovani A, et al. A novel mutation in motor domain of KIF5A associated with an HSP/axonal neuropathy phenotype. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2015;16:153–8.
6. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, et al. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet.* 2014;59:639–41.
7. Langlois S, Tarailo-Graovac M, Sayson B, Drögemöller B, Sweeney A, Ross CJ, et al. De novo dominant variants affecting the motor domain of KIF1A are a cause of PEHO syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:949–53.
8. Klebe S, Lossos A, Azzedine H, Mundwiller E, Sheffer R, Gausen 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;20:645–9.
9. Kevenaar JT, Bianchi S, van Spronsen M, Olieric N, Lipka J, Frias CP, et al. Kinesin-Binding Protein Controls Microtubule Dynamics and Cargo Trafficking by Regulating Kinesin Motor Activity. *Curr Biol.* 2016;26:849–61.
10. Hotchkiss L, Donkervoort S, Leach ME, Mohassel P, Bharucha-Goebel DX, Bradley N, et al. Novel De Novo Mutations in KIF1A as a Cause of Hereditary Spastic Paraplegia With Progressive Central Nervous System Involvement. *J Child Neurol.* 2016;31:1114–9.
11. Erlich Y, Edvardson S, Hodges E, Zenvirt S, Thekkat P, Shaag A, et al. Exome sequencing and disease-network analysis of a single family implicate a mutation in KIF1A in hereditary spastic paraparesis. *Genome Research.* 2011;21:658–64.
12. Dantas TJ, Carabalona A, Hu DJK, Vallee RB. Emerging roles for motor proteins in progenitor cell behavior and neuronal migration during brain development. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2016;73:566–76.
13. Citterio A, Arnoldi A, Panzeri E, Merlini L, D'Angelo MG, Musumeci O, et al. Variants in KIF1A gene in dominant and sporadic forms of hereditary spastic paraparesis. *J Neurol.* 2015;262:2684–90.

S. Urtiaga Valle^{a,*}, B. Fournier Gil^b, M.S. Ramiro León^b
y B. Martínez Menéndez^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Genética, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sarai.urtiaga@gmail.com
(S. Urtiaga Valle).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.07.001>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hemorragia subaracnoidea de la convexidad asociada a oclusión carotídea ipsilateral



Convexity subarachnoid haemorrhage associated with ipsilateral carotid artery occlusion

Sr. Editor:

La hemorragia subaracnoidea de la convexidad (HSAC) es una forma poco frecuente de hemorragia subaracnoidea atraumática y no aneurismática. Se han propuesto distintas causas de estas hemorragias como la trombosis de venas corticales, las malformaciones vasculares, la leucoencefalopatía posterior reversible, las vasculitis, la angiopatía amiloidea o el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible^{1–3}.

Se han descrito casos de estenosis carotídea bilateral asociada a HSA de la convexidad⁴, y existe algún caso asociado a oclusión de la arteria carótida interna (ACI) ipsilateral⁵.

Presentamos 3 casos de HSA de la convexidad asociada a oclusión carotídea ipsilateral.

El paciente 1 es un varón de 79 años con antecedente de fibrilación auricular no valvular, sin tratamiento anti-trombótico, que consulta por un episodio de amaurosis fugaz derecha de 2 min de duración. No presenta historia previa de traumatismo, cefalea o consumo de tóxicos. La exploración neurológica es normal, y no presenta rigidez de nuca ni otros signos meníngeos. Tanto la tomografía computarizada (TC) cerebral (fig. 1a) como la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral muestran una hemorragia frontal cortical derecha sin evidencia de lesiones isquémicas subyacentes. No se observan en las pruebas de neuroimagen microhemorragias, trombosis venosas o datos de disección de la ACI. En el estudio de doppler de troncos supraaórticos se observa una oclusión completa de arteria carótida común derecha, que se confirma mediante angio-RMN de troncos supraaórticos (fig. 2b).

El paciente 2 es una mujer de 63 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y consumo de tabaco (20 cigarrillos/día) que consulta por episodio de inicio brusco de debilidad transitoria en la pierna izquierda, que se resuelve en 15 min. No presenta cefalea ni historia traumatismo previos. En la TC cerebral (fig. 1b) y en la RMN se observa una hemorragia subaracnoidea cortical frontal