

- report. *Cureus*. 2019;11:e6422, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6422>.
8. van Alfen N, van Eijk JJ, Ennik T, Flynn SO, Nobacht IE, Groothuis J, et al. Incidence of neuralgic amyotrophy (Parsonage Turner syndrome) in a primary care setting – a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10:e0128361, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128361>.
 9. Gstoettner C, Mayer JA, Rassam S, Hruby LA, Salminger S, Sturma A. Neuralgic amyotrophy: a paradigm shift in diagnosis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:879–88, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323164>.
 10. Seror P. Neuralgic amyotrophy. An update. *Joint Bone Spine*. 2017;84:153–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.03.005>.
 11. Ferrante MA, Wilbourn AJ. The timing and distribution of triggers among 268 bouts of neuralgic amyotrophy. *Neurology*. 2010;74(Suppl. 2):A529.
 12. Nagano A. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85:313–8, <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.85b3.14147>.
 13. Lundborg G. Commentary: hourglass-like fascicular nerve compressions. *J Hand Surg Am*. 2003;28:212–4, <http://dx.doi.org/10.1053/jhsu.2003.50040>.
 14. Arányi Z, Csillik A, Dévay K, Rosero M, Barsi P, Böhm J, et al. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve*. 2015;52:503–11, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24615>.

G. Rusin^{a,*}, R. Morga^b, M. Spaczyńska-Boczar^a, W. Rudnicki^c, B.M. Kwinta^d, E. Luczynska^c, A. Stowik^{a,e}, J. Antczak^{a,e}

^a Department of Neurology, University Hospital in Krakow, Jakubowskiego 2, Krakow, Poland

^b Department of Neurosurgery, University Hospital in Krakow, Jakubowskiego 2, Krakow, Poland

^c Electroradiology Department, Jagiellonian University Medical College, Jakubowskiego 2, Krakow, Poland

^d Department of Neurosurgery and Neurotraumatology, Jagiellonian University Medical College, Jakubowskiego 2, Krakow, Poland

^e Department of Neurology, Jagiellonian University Medical College, Jakubowskiego 2, Krakow, Poland

* Corresponding author.

E-mail address: grusin@su.krakow.pl (G. Rusin).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.11.001>

0213-4853/ © 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neurología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Paraparesia espástica hereditaria por mutación en SPG5/CYP7B1 con potenciales implicaciones terapéuticas

Hereditary spastic paraparesis due to SPG5/CYP7B1 mutation with potential therapeutic implications

Sr. Editor,

La paraparesia espástica secundaria a mutaciones en SPG5/CYP7B1 es una enfermedad extremadamente rara, con una prevalencia estimada de 1:1.000.000¹. Hasta la fecha se han publicado 56 familias con SPG5 a nivel mundial. Aunque una serie epidemiológica refleja la presencia de SPG5 en España (5 casos)², hasta la fecha no se ha publicado información sobre fenotipo clínico ni hallazgos moleculares específicos. Los pacientes suelen manifestar los primeros síntomas en infancia o adolescencia, perdiendo la habilidad para la marcha independiente a los 23 años aproximadamente tras el inicio de la enfermedad. Suele tratarse de fenotipos puros, aunque existen casos de formas complejas.

Presentamos el caso de 2 hermanos afectados sin antecedentes de enfermedades neurológicas directos, pero con padres consanguíneos (fig. 1). Ambos comienzan seguimiento en consultas de neurología por un trastorno de la marcha iniciado en la adolescencia. El paciente 1 presenta problemas para caminar desde los 16 años, con desarrollo posterior de signos de espasticidad en miembros inferiores hacia los 20 años. El cuadro fue progresando hasta precisar

uso de apoyo a los 30 años y silla de ruedas a los 55. El paciente 2 (su hermana), presentó una evolución similar con una edad de inicio a los 17 años, uso de muletas hacia los 22 y silla de ruedas a los 59 años. En ambos casos se consideró el síndrome clínico como una forma de paraparesia espástica pura (sin hallazgos otros síntomas neurológicos complementarios). En la actualidad presentan, además, síntomas urológicos consistentes en urgencia miccional.

A la exploración, en los 2 casos la puntuación en los test cognitivos fue normal. Ambos presentaban un cuadro

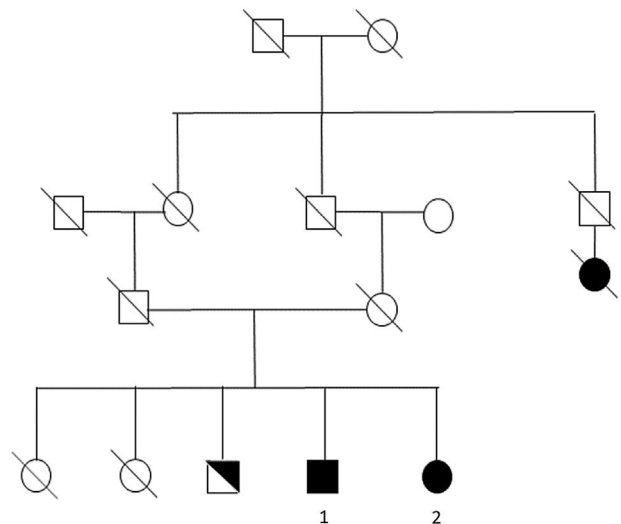


Figura 1 Árbol genealógico familiar. Sombreado en negro los afectados. En la figura se señalan los pacientes (1 y 2). En blanco/negro hermano portador no sintomático.

consistente en paraparesia espástica con afectación predominante de miembros inferiores y debilidad 4/5 por grupos musculares, datos de piramidalismo (reflejos exaltados en miembros inferiores con reflejo cutáneo plantar extensor bilateral y *clonus* aquileo no agotable bilateral, así como pies cavos) y una disminución de la sensibilidad posicional y vibratoria leve en miembros inferiores.

De la fratria de 5, las 2 primeras hermanas habían fallecido, una a los pocos días del nacimiento y la otra al año de vida, por causas desconocidas. El tercer hermano permanece asintomático neurológicamente. Así mismo, un primo de sus padres (no valorado) presentó un cuadro similar con alteración de la marcha de inicio en la infancia y fallecimiento a los 60 años. Las pruebas de imagen (resonancia magnética craneal y cervical), el electromiograma con velocidades de conducción nerviosa y una analítica general completa no detectó alteraciones significativas en ninguno de los 2 pacientes.

Previo obtención de consentimiento informado, se extrajo ADN de los 2 hermanos afectados y se realizó un análisis de las regiones codificantes de un panel de 109 genes de paraparesia espástica mediante secuenciación masiva paralela y análisis mediante *software* de análisis Data Genomics de Imagen. Todas las variantes con calificación patogénica fueron confirmadas mediante secuenciación Sanger. Se detectó una variante c.825T>A en homocigosis en el gen CYP7B1. Este cambio de secuencia crea una señal de parada de la traducción prematura en el codón 275 (p.Tyr275*), que resulta en un producto proteico ausente o alterado. El hermano mayor sano disponible fue testado siendo portador en homocigosis de la misma variante (confirmando la segregación de la mutación). El resto de familiares no estaban disponibles para ser analizados. No se realizó un análisis de la funcionalidad de la proteína. El análisis *in silico* (ClinVar y Varsome) determinó que la variante encontrada era patogénica. En ambos casos se inició tratamiento con atorvastatina/ezetimiba.

El gen CYP7B1 codifica una enzima (oxisterol-7 α -hidroxilasa) que participa en la degradación del colesterol a ácidos biliares primarios. Su deficiencia está involucrada en la acumulación de oxisteroles neurotóxicos que probablemente tengan un papel fundamental en la toxicidad selectiva de SPG5 con potenciales implicaciones terapéuticas^{2,3}.

Mediante tratamiento a corto plazo con atorvastatina se ha observado un efecto significativo en la reducción del metabolito tóxico 27-OHC en el suero de pacientes con SPG5, sugiriendo una estrategia de tratamiento causal en esta enfermedad^{4,5}. Por este motivo, es interesante el diagnóstico por la alternativa terapéutica potencialmente eficaz, aunque hasta la fecha solo validada con marcadores subrogados en una serie pequeña. En nuestro caso, el corto período

de seguimiento tras inicio de tratamiento con estatinas no permite sacar conclusiones en este sentido, siendo necesario a largo plazo un ensayo clínico controlado con placebo que evalúe este tipo de terapias de forma más exhaustiva.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

- Schule R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neuro*. 2016;79:646–58.
- Ortega Suero G, Abenza Abildúa MJ, Serrano Munuera C, Rouco Axpe I, Arpa Gutiérrez FJ, Adames Gómez AD, et al. Epidemiology of ataxia and hereditary spastic paraplegia in Spain: A cross-sectional study [Article in English Spanish]. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.006>. S0213-4853(21)00021-9.
- Heverin M, Meaney S, Lütjohann D, Diczfalussy U, Wahren J, Björkhem I. Crossing the barrier: Net flux of 27-hydroxycholesterol into the human brain. *J Lipid Res*. 2005;46:1047–105.
- 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;140:3112–27. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awx273>.
- Mignarri A, Malandrini A, del Puppo M, Magni A, Monti L, Ginanneschi F, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: A potentially treatable disorder of cholesterol metabolism. *J Neurol*. 2014;261:617–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7253-7>.

P. Pérez-Torre^a, E. García Galloway^b
y J.L. López-Sendón Moreno^{a,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joselopezsendon@hotmail.com
(J.L. López-Sendón Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.05.001>

0213-4853/ © 2023 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/>).