

2. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11:3887–95.
3. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27:450–61.
4. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: A comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–48.
5. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210–25.
6. Dalakas MC. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: What happens when you “take the brakes off” the immune system. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11, <http://dx.doi.org/10.1177/1756286418799864>.
7. Yshii LM, Hohlfeld R, Liblau RS. Inflammatory CNS disease caused by immune checkpoint inhibitors: Status and perspectives. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:755–63.
8. Kolb NA, Trevino CR, Waheed W, Sobhani F, Landry KK, Thomas AA, et al. Neuromuscular complications of immune checkpoint inhibitor therapy. *Muscle Nerve*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26070>.
9. Suzuki S, Ishikawa N. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017;89:1127–34.
10. Astaras C, de Micheli R, Moura B, Hundsberger T, Hottlinger AF. Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:3.
11. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017;82:128–36.
12. Menzies AM, Johnson DB. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28:368–76.
13. Cooper DS, Meriggioli MN, Bonomi PD, Malik R. Severe Exacerbation of Myasthenia Gravis Associated with Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4:169–73.
14. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:2377–9.

T. Montalvo Moraleda^{a,*}, A. Horga^b, L. Galán Dávila^b,
A. Guerrero Sola^b
y L. Silva Hernández^c

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Área de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^c Área de Neurología, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tmontalvomoraleda@gmail.com
(T. Montalvo Moraleda).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.007>

Familia española portadora de una mutación en heterocigosis compuesta en el gen *SPG7*: de la incertidumbre a la realidad clínica

A Spanish family with a compound heterozygous mutation in *SPG7*: From uncertainty to clinical reality

La paraplejía espástica tipo 7 (SPG7) (MIM # 607259), es una enfermedad autosómica recesiva (AR) causada por variantes en el gen *SPG7* que codifica la paraplegina, una metaloproteasa mitocondrial¹. Representa aproximadamente el 5-12% de las formas autosómicas recesivas y hasta el 7% de los casos esporádicos del adulto. Posteriormente se ha relacionado con un complejo sintomático asociado a ataxia cerebelosa², pudiendo ser esta la manifestación clínica más relevante. Sin embargo, las variaciones fenotípicas van más allá, describiéndose casos en la literatura de oftalmoplejía externa progresiva crónica³, esclerosis lateral primaria⁴ y parkinsonismo⁵, entre otros.

Se han descrito más de 131 variantes patogénicas (HGMD visitado el 14/07/2019). Reportamos los casos de 3 hermanas de una familia española con un fenotipo de ataxia y

espasticidad, y portadoras de 2 variantes en un solo nucleótido (SNV) en el gen *SPG7* de significado incierto hasta el momento.

Estudiamos una familia de 7 hermanos de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares de enfermedad neurológica. Tres de las hermanas referían dificultad progresiva en la marcha con inestabilidad y disartria de inicio en la tercera década de la vida. En la exploración clínica tras 20 años de evolución destacaba: nistagmo multidireccional, disartria, hiperreflexia global con reflejo cutáneo plantar extensor bilateral, espasticidad marcada en las extremidades inferiores requiriendo soporte bilateral para caminar. La de mayor edad asociaba, además: deterioro cognitivo, oftalmoparesia, dismetría en extremidades superiores y aumento de la base para caminar. Todas mostraron atrofia cerebelosa en resonancia (fig. 1). El resto de los hermanos no estaban afectados (fig. 2A).

Tras descartar causas secundarias y las mutaciones más frecuentes de ataxia y paraparesia espástica en el probando, se llevó a cabo el estudio genético para el gen *SPG7*. Al detectar 2 variantes *missense*, el estudio se extendió al resto de hermanos.

Se amplificó el ADN genómico extraído de muestras de sangre periférica mediante PCR y se realizó secuenciación convencional en ABI 3730® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). El diseño cubría todos los exones codificantes, así como todos los límites exón-intrón. También se realizó un





Figura 1 Resonancia magnética cerebral. Secuencia T1 corte sagital. Atrfia cerebelosa.

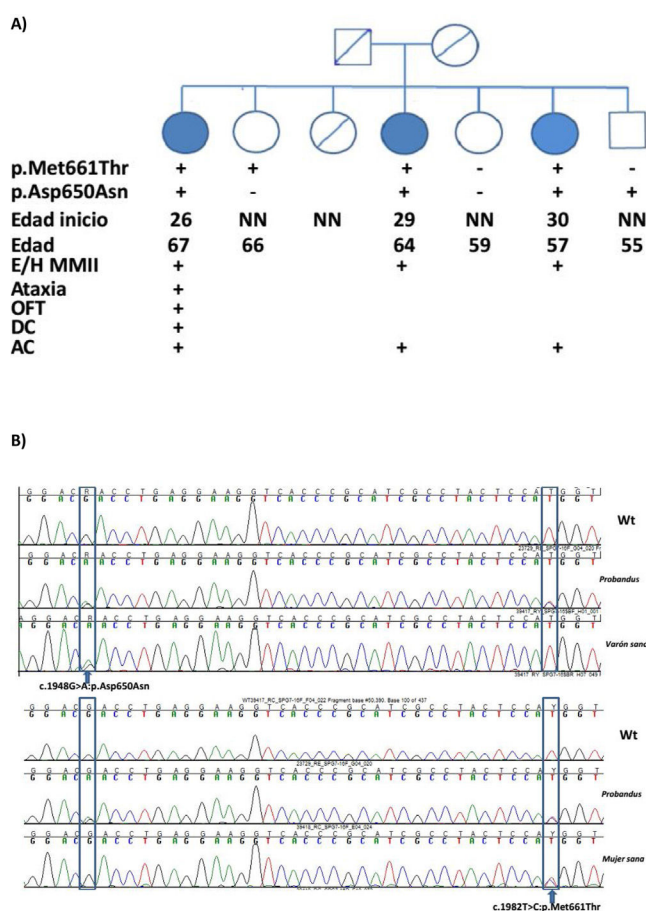


Figura 2 Mutación *SPG7* y correlación clínica. A) *Pedigree*. AC: atrofia cerebral; DC: deterioro cognitivo; E/HMMII: espasticidad/hiperreflexia en miembros inferiores; NN: neurológicamente normal; OFP: oftalmoparesia. +: presente; -: ausente. B) Secuencia Sanger de *SPG7*. Mutación en heterocigosis indicada con flechas.

análisis de pequeñas delecciones/inserciones y mutaciones puntuales en la región codificante y los sitios *splicing* del gen *SPG7*.

Se detectaron 2 variantes *missense* en heterocigosis compuesta (NM.003119.3:c.1982T>C:p.Met661Thr y

NM.003119.3:c.1948G>A:p.Asp650Asn) en las 3 hermanas afectas. Dos hermanos no afectados eran portadores alternativamente de cada una de las variantes y una tercera no presentaba ninguna de ellas (fig. 2B).

La interpretación genético-clínica de las variantes se llevó a cabo estudiando las frecuencias poblacionales, algoritmos de conservación (GERP, PhyloPhen, SiPhy) y de predicción de impacto funcional (SIFT, PolyPhen, Mutation Taster, Mutation Assessor, LRT, CADD, Dann) en cada una de las variantes. Se revisó la información sobre variantes genéticas presentes en el gen *SPG7* previamente asociadas a la enfermedad publicadas en la literatura, así como a través de distintas fuentes *online* (OMIM®, GeneReviews®, ClinVar, HGMD™ mutation database). También se estudió la segregación familiar, aunque no había muestra disponible de ninguno de los progenitores.

Las predicciones *in silico* y los criterios clínicos y genéticos adicionales estudiados respaldan la posible patogenicidad de ambas variantes. La variante p.Met661Thr no estaba presente en las bases de datos de frecuencias poblacionales, y se había detectado en heterocigosis compuesta en un paciente con sospecha de paraparesia espástica pura⁶ y p.Asp650Asn presenta una frecuencia poblacional del 0,001%, y se había detectado previamente en un caso esporádico de un paciente con ataxia como rasgo primario y afectación de neurona motora superior⁷. En ambos casos, todos los algoritmos de conservación y predicción de patogenicidad señalaron impacto funcional en la proteína.

La familia descrita muestra un cuadro clínico característico, aunque con algunas salvedades. Hay que destacar que la paciente con mayor evolución de la enfermedad, además de presentar un mayor componente atáxico, manifiesta síntomas menos comunes como son la oftalmoparesia y el deterioro cognitivo.

Estas diferencias fenotípicas podrían deberse a una suma de síntomas durante la progresión de la enfermedad, aunque no disponemos de un seguimiento prospectivo.

Ambas variantes han sido clasificadas de significado incierto, descritos en tan solo 2 casos en la literatura. Los datos clínico-genéticos que reportamos avalan la hipótesis de su papel patógeno. No obstante, se requieren más estudios para evaluar con precisión la patogenicidad.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio donde ambas variantes se recogen juntas en una familia con ataxia espástica. Aunque la muestra de los padres no estaba disponible, la segregación de cada una de las variantes en diferentes hermanos afectados y no afectados demuestra que cada una de ellas proviene de un padre diferente.

Bibliografía

1. Casari G, de Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernández P, et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in Paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell*. 1998;93:973–83.
2. Yahikozawa H, Yoshida K, Sato Sh, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, et al. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (*SPG7*). *Hum Genome Var*. 2015;26:15012.
3. Pfeiffer G, Gorman GS, Griffin H, Kurzawa-Akanbi M, Blakely EL, Wilson I, et al. Mutations in the *SPG7* gene cause chronic progres-

- sive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain*. 2014;137:1323–36.
4. Yang Y, Zhang L, Lynch DR, Lukas T, Ahmeti K, Sleiman PM, et al. Compound heterozygote mutations in SPG7 in a family with adult-onset primary lateral sclerosis. *Neurol Genet*. 2016;2:e60.
 5. Pedroso JL, Vale TC, Bueno FL, Marussi VHR, Amaral LLFD, França MC Jr, et al. SPG7 with parkinsonism responsive to levodopa and dopaminergic deficit. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;47:88–90.
 6. Sánchez-Ferrero E, Coto E, Beetz C, Gámez J, Corao AI, Díaz M, et al. PG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin Genet*. 2013;83:257–62.
 7. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, Strom SP, Kantarci S, Wang X, et al. Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. *JAMA Neurol*. 2014;71:1237–46.

M.C. Fernández-Moreno^{a,*}, C. Castro-Fernández^b,
M.M. Viloria-Peñas^c
y L. Castilla-Guerra^d

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Grupo Neurogenética, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, La Coruña, España

^c Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

maricarmenfernandezmoreno@yahoo.es

(M.C. Fernández-Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.01.002>

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) asociado a SARS-CoV-2. Reporte de caso



Associated posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) to SARS-CoV-2. Case report

Sr. Editor:

Desde el inicio de la pandemia por el nuevo coronavirus 2019, se han reportado múltiples asociaciones clínicas, principalmente de tipo respiratorio; sin embargo, debido a su capacidad neurotrópica y neuroinvasiva, también se han observado diversos síntomas y padecimientos neurológicos, tales como anosmia, disgeusia, cefalea, eventos cerebrovasculares, crisis epilépticas, Guillain-Barré y/o encefalitis, entre otros^{1–3}.

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), asociado al síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2).

Masculino de 46 años de edad, con historial médico y evolución intrahospitalaria mostrados en la [tabla 1](#), que inició con mialgias, tos, hiposmia, disgeusia y fiebre 4 días antes de acudir al servicio de urgencias, presentando disnea, temperatura corporal de 39,0°C, presión arterial de 130/70 mmHg, saturación de oxígeno al 85%. En tomografía simple de tórax se observaron múltiples áreas en patrón de vidrio despulido de localización subpleural y en región peribroncovascular, de predominio en lóbulos inferiores y consolidaciones subpleurales ([fig. 1A](#)). Se realizó prueba nasofaríngea por hisopado por transcripción reversa-PCR

(RT-PCR), la cual resultó positiva para SARS-CoV-2. Se inició tratamiento con hidroxiclороquina, azitromicina y cefuroxima. Tres días después presentó exacerbación de disnea y descenso de saturación de oxígeno al 60% requiriendo ventilación mecánica invasiva (VMI) e ingresó en la Unidad de Terapia Intensiva; desde el ingreso presentó descontrol hipertensivo con presión arterial media (PAM), 120-130 mmHg de difícil control. Se llevó a cabo la extubación 9 días después (día 22 desde el inicio de los síntomas), con presencia de desorientación, agitación psicomotriz y desconexión con el medio, por lo que se realizó resonancia magnética (RM) con contraste, presentando imágenes hiperintensas subcorticales y en sustancia blanca occipitales y frontales bilaterales en secuencia T2 y FLAIR, hipointensa en T1, sin restricción a la difusión y sin reforzamiento tras el contraste ([fig. 1B,C](#)), EEG normal; 48 h posteriores a la extubación, presentó criterios de intubación orotraqueal, requiriendo nuevamente VMI por 7 días. Tras la segunda extubación aún mostraba desorientación, la cual fue mejorando con el paso de los días, sin referir en ningún momento déficit visual, presentando cuadriparesia de predominio en MPI la cual mejoró logrando marcha con apoyo al egreso. Fue egresado el día 34 de estancia intrahospitalaria, sin alteraciones en funciones mentales, persistiendo debilidad de extremidades inferiores. La IRM de control 15 días después de la inicial reportó desaparición de imágenes hiperintensas a nivel frontal y occipital, lo cual es compatible con PRES ([fig. 1D](#)).

El PRES se reconoce como una condición neurológica caracterizada por crisis epilépticas, alteración del estado de consciencia, alteraciones visuales y/o cefalea con neuroimagen típica donde se observa edema vasogénico subcortical reversible en regiones parieto-occipitales principalmente. Se han identificado en el síndrome asociaciones clínicas como descontrol hipertensivo, enfermedad renal o neoplasias, así como factores implicados, entre ellos: encefalopatía hipertensiva, enfermedades infeccio-