

J. D. Arroyo Andújar 1, R. Bermejo Ramírez 1, M. Edo Bellés 1, N. Villena Gascó 1, A. B. Rodrigo Martínez 1, S. Izquierdo Álvarez 2, M. T. Calvo Martín 2, J. L. Capablo Liesa 2, R. Alarcía Alejos 2, J. R. Ara Callizo 2.
 1. Progenie Molecular S. L. Valencia, Valencia.
 2. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Zaragoza.

Introducción

Las paraparesias espásticas hereditarias (PEH) son un grupo de trastornos neurodegenerativos, clínica y genéticamente heterogéneos. Se caracterizan por la progresiva espasticidad, debilidad e hiperreflexia. Clínicamente se clasifican en formas puras (fundamentalmente afectación de miembros inferiores y trastornos urinarios) y formas complicadas (además de estas alteraciones hay afectación de otros órganos).

La herencia puede ser autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o ligada al cromosoma X. La mayoría de las formas puras son dominantes y la mayoría de las complicadas son recesivas. La mayor parte de los casos (70-80%) son de herencia AD. Hasta la fecha, se han localizado aproximadamente 40 loci diferentes asociados a las PEH, de los que aproximadamente 11 corresponden a PEH-AD, 22 a PEH-AR y 4 a formas asociadas al cromosoma X.

La paraparesia espástica hereditaria tipo 11 está causada por mutaciones en el gen que codifica la espactasina (SPG11). Es una forma complicada de PEH autosómica recesiva (OMIM 604360) que puede presentar retraso cognitivo y atrofia del cuerpo caloso.

Presentamos el caso de una familia de 3 hermanos afectados de PEH a los que se les detectaron dos mutaciones no descritas hasta el momento.

Materiales y métodos

Casos clínicos:

Familia formada por padres asintomáticos y cuatro hijos, tres de ellos afectados de PEH. Los síntomas se inician entre los 16-21 años de edad. Los afectados presentan tetraparesia, deterioro cognitivo leve-moderado y adelgazamiento del cuerpo caloso. Sospecha de PEH de herencia autosómica recesiva.

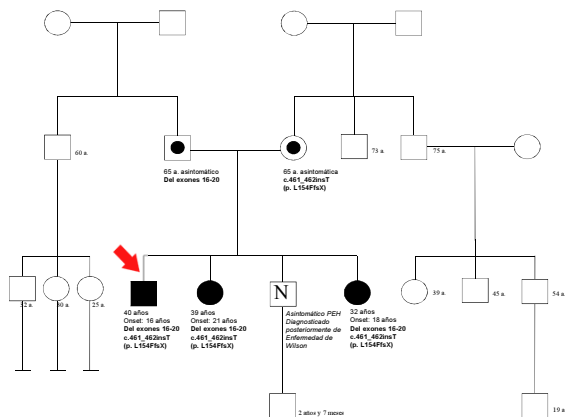


Figura 1. Árbol genealógico de la familia (2011). El caso índice está señalado con la flecha.

Método:

Se realizó el estudio molecular del gen SPG11 mediante secuenciación de todas las regiones codificantes (detección de mutaciones puntuales) y la técnica MLPA (detección de deleciones y duplicaciones de regiones génicas).

Inicialmente se secuenció el gen SPG11 completo del caso índice. El paciente presentó la mutación 461_462insT (p.L154FfsX) en el exón 3 en heterocigosis. Esta inserción implica un cambio en la pauta de lectura que determina un codón de parada prematuro en la traducción de la proteína, dando lugar a una proteína truncada no funcional. La técnica MLPA permitió detectar una **delección en heterocigosis de los exones 16 al 20**. Ninguna de estas alteraciones había sido descrita hasta la fecha.

Resultados

El estudio familiar mostró que ambas alteraciones estaban presentes en los 3 hermanos afectados mientras que el hermano asintomático no es portador de ninguna de ellas. Asimismo, se determinó que el padre es portador únicamente de la delección mientras que la madre es portadora únicamente del cambio puntual, dato que concuerda con el carácter recesivo de la patología.

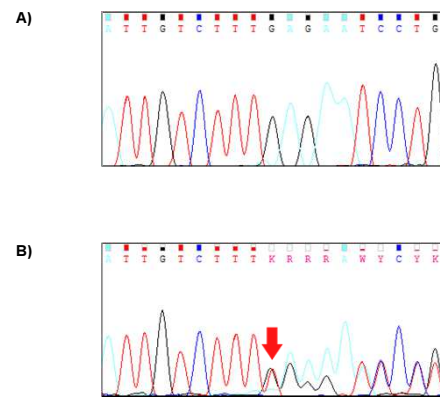


Figura 2. Electroferogramas del exón 3 del gen SPG11. A) No portador de la alteración. B) Portador del cambio c.461_462 insT (p.L154FfsX) en heterocigosis.

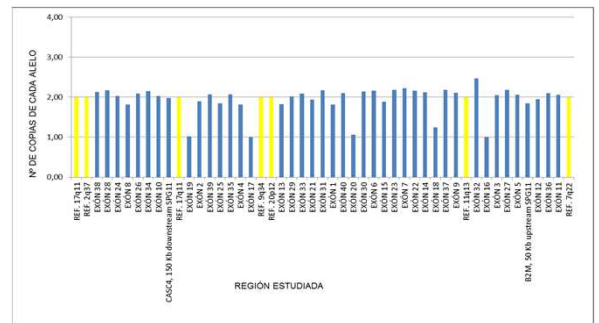


Figura 3. Representación gráfica del resultado obtenido mediante la técnica de MLPA (P306-B1 SPG 11). El eje Y indica el número de copias de cada alelo. El eje X indica la región estudiada. Se observa una única copia de los exones 16, 17, 18, 19 y 20 del gen SPG11 lo que indica una delección en heterocigosis. La normalización de la señal obtenida y el cálculo matemático de las copias de cada alelo se ha realizado mediante un algoritmo desarrollado en nuestro laboratorio.

Conclusiones

Se ha descrito una nueva mutación puntual c.461_462 insT(p.L154FfsX) y una nueva delección de los exones 16, 17, 18, 19 y 20 del gen SPG11. La naturaleza de los cambios detectados y los resultados obtenidos en el estudio familiar, confirman la consideración del carácter patológico de estas alteraciones.