RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2026 – Treat-ION,TreatHSP.net, mitoNET

KCNA2-Associated Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical Characteristics and Rationale for Targeted Treatment

Mov Disord. 2026 Oct 7. Online ahead of print. *>>PubMed-Link<<*

Christian M Boßelmann, Martin Vyhnalek, Zuzana Blichova, Ludmila Novotna, Anna Uhrova Meszarosova, Petra Havránková, Elena Kuster, Robert J Lauerer, Ulrike B S Hedrich, Hang Lyu, Mayke Oosterloo, Michael Alber, Ludger Schöls, Karen Müller-Schlüter, Almut Turid Bischoff, Thomas Klopstock, Georgios Koutsis, Georgia Karadima, Stephanie Efthymiou, Henry Houlden, Ainara Salazar-Villacorta, Colin A Ellis, Anna Scheper, Dieter Gläser, Tobias B Haack, Matias Wagner, Michael Zech, Konrad Platzer, Pasquale Striano, Steffen Syrbe, Rebecca Schüle, Holger Lerche

---

Die *KCNA2*-assoziierte hereditäre spastische Paraplegie (HSP) ist eine sehr seltene und atypische Krankheitsentität: Varianten im Gen *KCNA2*, das für den spannungsgesteuerten neuronalen Kaliumkanal $K_V1.2$ kodiert, verursachen im Regelfall eine Epilepsie mit Entwicklungsverzögerung, bis hin zu besonders schweren Verlaufsformen im Sinne einer entwicklungsbedingten und epileptischen Encephalopathie. Eine einzelne Variante in *KCNA2*, p.(Arg294His), verfügt jedoch über einen spezifischen biophysikalischen Mechanismus und führt stattdessen zu einem spät beginnenden HSP-Phänotyp.

In dieser Arbeit haben wir das klinische Spektrum, das bisher nur aus der Erstbeschreibung von sieben Patienten bekannt war, detailliert charakterisiert: Über nationale und internationale Netzwerke – inkl. Treat-ION, TreatHSP.net und mitoNET – rekrutierten wir über sieben Jahre insgesamt 23 Betroffene aus 17 Familien mit der Variante *KCNA2* p.(Arg294His). Wir beobachteten abnormale evozierte Potentiale (100%), cerebelläre Ataxie (83%) und Spastik der unteren Extremitäten (70%). Epilepsie und Entwicklungsverzögerung waren lediglich selten und nur milde ausgeprägt. Die Gangstörung zeigte einen variablen Krankheitsbeginn, vor allem im späten Kindesalter (ø 7,4 Jahre) und war nur langsam progredient, sodass 14/23 (61%) noch frei gangfähig waren. Wir beobachteten eine vollständige Penetranz des Kernphänotyps.

Basierend auf dem wahrscheinlichen biophysikalischen Mechanismus der Variante verwendeten wir Eplerenon off-label im Rahmen eines *Drug Repurposing*. Es handelte sich um eine nicht-verblindete, nicht-randomisierte Anwendungsbeobachtung. Insofern ließen sich hieraus nur erste explorative Beobachtungen als Grundlage für spätere prospektive Studie ziehen: In 4/5 Patienten hat Eplerenon die Gangfähigkeit gebessert (SARA; Cohen's $d = -1.8$; −7.9% Reduktion im Vergleich zur Baseline, $P = 0.015$), während bei Pausen in der Behandlung eine klinische Verschlechterung berichtet wurde. Bei der Nachbeobachtung nach zwei Jahren wählten 4/5 Patienten eine Fortführung der Behandlung.

In dieser verbundübergreifenden Zusammenarbeit aus Treat-ION, TreatHSP.net und mitoNET konnten wir eine äußerst seltene Ionenkanalerkrankung klinisch charakterisieren, Penetranz und Prävalenz berechnen, sowie einen Ausblick auf eine mögliche mechanistisch plausible Behandlungsoption bieten.

Autor: Christian M. Boßelmann
Kontakt: christian.bosselmann@med.uni-tuebingen.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2026 – Treat-ION,TreatHSP.net, mitoNET

KCNA2-Associated Hereditary Spastic Paraplegia: Clinical Characteristics and Rationale for Targeted Treatment

Mov Disord. 2026 Oct 7. Online ahead of print. *>>PubMed-Link<<*

Christian M Boßelmann, Martin Vyhnalek, Zuzana Blichova, Ludmila Novotna, Anna Uhrova Meszarosova, Petra Havránková, Elena Kuster, Robert J Lauerer, Ulrike B S Hedrich, Hang Lyu, Mayke Oosterloo, Michael Alber, Ludger Schöls, Karen Müller-Schlüter, Almut Turid Bischoff, Thomas Klopstock, Georgios Koutsis, Georgia Karadima, Stephanie Efthymiou, Henry Houlden, Ainara Salazar-Villacorta, Colin A Ellis, Anna Scheper, Dieter Gläser, Tobias B Haack, Matias Wagner, Michael Zech, Konrad Platzer, Pasquale Striano, Steffen Syrbe, Rebecca Schüle, Holger Lerche

---

KCNA2-associated hereditary spastic paraplegia (HSP) is an ultra-rare and atypical disease entity: Variants in the *KCNA2* gene, which encodes the voltage-gated neuronal potassium channel $K_V1.2$, typically cause epilepsy with developmental delay, including particularly severe forms characterized by developmental and epileptic encephalopathy. However, a single variant in *KCNA2*, p.(Arg294His), has a specific biophysical mechanism and instead leads to a late-onset HSP phenotype.

In this study, we offer a detailed characterization of the clinical spectrum, which was previously known only from the initial description of seven patients: Through national and international networks and projects – including Treat-ION, TreatHSP.net, and mitoNET – we recruited a total of 23 affected individuals from 17 families with the *KCNA2* p.(Arg294His) variant over a period of seven years. We observed abnormal evoked potentials (100%), cerebellar ataxia (83%), and spasticity of the lower extremities (70%). Epilepsy and developmental delay were rare and only mild in severity. The gait disturbance had a variable onset, primarily in late childhood (mean age 7.4 years), and progressed slowly, such that 14 out of 23 (61%) participants were still able to walk independently. We observed complete penetrance of the core phenotype.

Based on the likely biophysical mechanism of the variant, we used eplerenone off-label as part of a drug repurposing approach. This was an open-label, non-randomized observational study. As such, only preliminary and exploratory observations could be drawn from this study to serve as rationale for subsequent prospective studies: In 4 out of 5 patients, eplerenone improved walking ability (SARA; Cohen's d = −1.8; −7.9% reduction compared to baseline, P = 0.015), while clinical deterioration was reported during treatment interruptions. At the two-year follow-up, 4 out of 5 patients chose to continue treatment.

In this cross-consortium collaboration involving Treat-ION, TreatHSP.net, and mitoNET, we were able to clinically characterize an ultra-rare ion channel disorder, estimate its penetrance and prevalence, and offer a perspective towards a potential, mechanistically plausible treatment option.

Author: Christian M. Boßelmann
Contact: christian.bosselmann@med.uni-tuebingen.de