

4. Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis: A practical approach. *Pract Neurol*. 2018;18:106–14, <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2017-001775>.
5. Hilger E, Zimprich F, Pataria E, Aull-Watschinger S, Jung R, Baumgartner C, et al. Psychoses in epilepsy: A comparison of postictal and interictal psychoses. *Epilepsy Behav*. 2016;60:58–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.005>.
6. Elliot B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res*. 2009;85(2-3):172–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.017>.
7. Werner F-M, Coveñas R. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy in a multi-neurotransmitter system: How to improve the anti-epileptic effect? *Epilepsy Behav*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.01.038>.
8. Picard F. Epileptic feeling of multiple presences in the frontal space. *Cortex*. 2010;46:1037–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2010.02.002>.
9. Brugger P, Regard M, Landis T. Unilaterally Felt "Presences": The Neuropsychiatry of One's Invisible Doppelgänger. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1996;9:114–22.
10. Persinger MA, Bureau YR, Peredery OP, Richards PM. The sensed presence as right hemispheric intrusions into the left hemispheric awareness of self: an illustrative case study. *Percept Mot Skills*. 1994;78:999–1009.

A. Moreno-Estébanez^{a,*}, A. Marinas Alejo^a,
S.J. Ontiveros Navarro^b
e I. Bilbao Villabeitia^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^b Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamorenoest@hotmail.com
(A. Moreno-Estébanez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.011>
0213-4853/

© 2019 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/>).

Enfermedad de Parkinson por sendas mutaciones en 2 genes relacionados con la degradación por lisosomas



Parkinson's disease secondary to 2 mutations of genes involved in lysosomal protein degradation

Sr. Editor:

Los mecanismos precisos de la degeneración neuronal en la enfermedad de Parkinson (EP) no se conocen bien. Se sabe que diversas alteraciones celulares contribuyen en diferente medida al daño neuronal. Estas alteraciones incluyen trastornos en el procesamiento proteico, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, los mecanismos inflamatorios y excitotóxicos o del transporte vesicular intracelular. El deterioro de los sistemas de autofagia de la neurona se considera actualmente uno de los principales mecanismos relacionados con la EP, en concreto los defectos lisosomales primarios podrían potenciar la formación de los cuerpos de Lewy¹.

Presentamos el caso de un varón de 71 años de edad, diagnosticado de EP desde los 68, que padece un síndrome parkinsoniano leve con mayor afectación de hemisferio derecho y temblor de reposo en la mano derecha. Mantiene una buena respuesta desde el inicio del tratamiento con dosis bajas de levodopa (300 mg/día) y de agonista dopamínico (pramipexol 1,05 mg/día de liberación prolongada). Presenta un buen rendimiento cognitivo, acorde con su edad y nivel formativo. En cuanto a los síntomas no motores, tiene habituales pesadillas y verbalizaciones durante el sueño con relación a un probable trastorno de la conducta de la fase

REM, pero no padece hiposmia o disminución del gusto. Tiene una hermana diagnosticada de EP a los 75 años, que vive en Venezuela.

En el estudio genético del paciente se detectaron 2 mutaciones en genes relacionados con EP familiar. El paciente es portador heterocigoto de una variante del gen *GBA* que implica un cambio del aminoácido isoleucina por valina en el codón 445 (1333A>G, Ile445Val). Se trata de una mutación no descrita hasta la fecha que podría afectar a los mecanismos de corte y pegado (*splicing*) del ARN mensajero. El paciente también es portador heterocigoto de una variante del gen *ATP13A2* que implica un cambio del aminoácido metionina por lisina en el codón 210 (629T>A, Met210Lys).

Las neuronas son extraordinariamente sensibles a las alteraciones en las vías de degradación proteicas. La α -sinucleína es el principal componente de los cuerpos de Lewy. Se degrada tanto por el sistema ubiquitina proteosoma como por el sistema lisosomal. La acumulación de α -sinucleína puede ser en parte consecuencia de una disfunción de los sistemas proteolíticos, pero también causa, ya que se conoce que reduce su actividad². También las mutaciones de genes relacionados con la EP como *LRRK2*, *parkina* o *PINK1* se han relacionado con una disminución de la degradación autofágica.

Algunos genes que codifican proteínas de los lisosomas, como glucocerebrosidasa (*GBA*) y *ATP13A2* (ATPasa lisosomal tipo 5 p), se han relacionado con la EP familiar³. Las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *GBA* son responsables de la enfermedad de Gaucher, el trastorno más frecuente por almacenamiento lisosomal. Mutaciones en heterocigosis generan una pérdida de la función enzimática parcial, lo que significa una reducción de la degradación lisosomal de la α -sinucleína. Estas mutaciones en heterocigosis son actualmente el mayor factor de riesgo genético conocido en la EP, de modo que aumentan hasta por 20 el riesgo con respecto a los no portadores⁴. Mutacio-

nes en el gen *ATP13A2* son responsables de un parkinsonismo grave con respuesta a levodopa (síndrome de Kufor-Rakeb o PARK9). Mutaciones en heterocigosis de este gen se han relacionado con una mayor predisposición a padecer EP, debido a la pérdida de función enzimática que ocasiona una alteración en la homeostasis del zinc intracelular⁵. Esto provoca una mayor acumulación de α -sinucleína por la disfunción resultante de los lisosomas⁶. Además, se ha observado que la función de la catepsina D, una proteasa activa en la degradación lisosomal de la α -sinucleína, se encuentra reducida en el caso de mutaciones del gen *ATP13A2*⁷. En ambos defectos enzimáticos, el fenotipo de la EP es indistinguible de la EP esporádica.

El paciente que presentamos padece 2 mutaciones en genes relacionados con la actividad enzimática de los lisosomas, que ocasionan un deterioro de la autofagia mediada por lisosomas y la acumulación de α -sinucleína en las neuronas. Este mecanismo patogénico es de creciente interés en la EP, no tan solo por su relación causal si no porque puede constituir una línea terapéutica de neuroprotección¹. Postulamos que ambas mutaciones puedan tener un efecto incluso sinérgico en el paciente; el estudio genético de la hermana del paciente confirmaría el valor patogénico de ambas mutaciones, sin embargo, no es posible llevarlo a cabo.

Bibliografía

1. Dehay B, Martínez-Vicente M, Caldwell GA, Caldwell KA, Yue Z, Cookson MR, et al. Lysosomal impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:725–32.
2. Martínez-Vicente M, Tallozy Z, Kaushik S, Massey AC, Mazzulli J, Mosharov EV, et al. Dopamine-modified α -synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J Clin Invest.* 2008;118:777–88.
3. Sato S, Li Y, Hattori N. Lysosomal defects in *ATP13A2* and *GBA* associated familial Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124:1395–400.
4. Murphy KE, Gysbers AM, Abbott SK, Tayebi N, Kim WS, Sidransky E, et al. Reduced glucocerebrosidase is associated with increased α -synuclein in sporadic Parkinson's disease. *Brain.* 2014;137:834–48.
5. Park JS, Blair NF, Sue CM. The role of *ATP13A2* in Parkinson's disease: Clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Mov Disord.* 2015;30:770–9.
6. Usenovic M, Tresse E, Mazzulli JR, Taylor JP, Krainc D. Deficiency of *ATP13A2* leads to lysosomal dysfunction, α -synuclein accumulation, and neurotoxicity. *J Neurosci.* 2012;32:4240–6.
7. Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, et al. *ATP13A2* deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons. *FEBS Lett.* 2013;587:1316–25.

G. Fernández-Pajarín*, A. Sesar, B. Ares-Pensado y A. Castro

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gferpaj@gmail.com

(G. Fernández-Pajarín).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.09.001>
0213-4853/

© 2019 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/>).

Un nuevo caso de síndrome CAPOS/CAOS



A new case of CAPOS/CAOS syndrome

Sr. Editor:

El síndrome CAPOS/CAOS (*ataxia cerebelosa, arreflexia, con/sin pies cavos, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial*)¹ es una rara enfermedad genética de herencia autosómica dominante, con solo 29 casos descritos en la literatura revisada a través de PubMed. Está asociado a la mutación *missense* en heterocigosis c.2452G>A (p.Glu818Lys) en el gen *ATP1A3*, y que se caracteriza por presentar episodios de descompensación neurológica asociado a encefalopatía y debilidad, que se manifiestan normalmente a una edad temprana tras un cuadro agudo de fiebre².

Presentamos un nuevo caso de síndrome CAPOS/CAOS en el que se halla dicha variante patogénica *de novo* en *ATP1A3* y realizamos una revisión de dicha entidad.

Mujer de 46 años, primogénita de 2 hermanos (el otro es un varón de 40 años, asintomático), de padres no consanguíneos y sin otras enfermedades de interés, que presenta en

la actualidad, atrofia óptica con amaurosis bilateral, hipoacusia neurosensorial y ataxia de la marcha, que desarrolló de forma progresiva desde la infancia.

En la anamnesis detallada nos refieren que, a los 22 meses de edad, la paciente presentó 3 episodios de fiebre en el transcurso de unos 6 meses, sin enfermedad infecciosa identificada, asociando inestabilidad de la marcha parcialmente reversible entre los mismos. La biopsia muscular realizada en ese momento fue normal. Posteriormente, sobre los 5 años, desarrolla una pérdida de audición progresiva y se le realiza una biopsia de nervio sural, sin evidenciar enfermedad. En torno a los 10 años de edad, presentó un nuevo episodio de fiebre elevada sin foco infeccioso aparente, con debilidad muscular y un empeoramiento del equilibrio, que le impedía la deambulación y la realización de maniobras motoras finas. Tras dicho episodio, presentó una recuperación parcial, manteniéndose estable hasta el momento actual. Por último, sobre los 12 años apareció una disminución de la agudeza visual progresiva con atrofia óptica bilateral.

La exploración actual muestra cofofosis y amaurosis bilaterales. Atrofia de ambas papilas en el fondo de ojo. Nistagmo horizontal bilateral con sacadas conservadas. Debilidad leve en orbicular de los párpados bilateral. Hipotonía leve de pre-