

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, Talloczy Z, Kaushik S, Massey AC, Mazzulli J, Mosharov EV, et al. Dopamine-modified alpha-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 a-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, alpha-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 cofosis 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-



Figura 1 Corte sagital de imagen de la RM cerebral potenciada en T2 donde se muestra leve atrofia cerebelosa, mayor de la esperada para la edad de la paciente.

dominio en miembros superiores y paresia 4+/5 proximal en ambas cinturas. Arreflexia universal. Reflejo cutáneo plantar extensor derecho y tendente a la extensión el izquierdo. Leve-media dismetría en miembros superiores e inferiores. Ataxia de tronco. Marcha con aumento de la base de sustentación y Romberg positivo.

En las pruebas complementarias realizadas, destaca una resonancia magnética (RM) muscular de miembros inferiores normal, y una RM cerebral donde solo se aprecia una discreta atrofia cerebelosa mayor a la esperada para la edad de la paciente (fig. 1).

El estudio neurofisiológico, incluyendo electroneurograma y electromiograma, no arroja datos de interés.

Ante los hallazgos encontrados, solicitamos un estudio genético de miopatías mitocondriales (análisis de ADN mitocondrial más panel de genes nucleares mitocondriales) que resultó negativo. Se amplió el estudio, solicitando un panel de atrofas ópticas sindrómicas, donde se identifica la mutación en heterocigosis en el exón 18 del gen *ATP1A3* (NM_152296) c.2452G>A; p.Glu818Lys, descrita como patogénica en las bases de datos consultadas (CLINVAR) y responsable del síndrome CAPOS/CAOS, con un patrón de herencia autosómica dominante². El estudio de segregación familiar mostró que la mutación aparece *de novo* siendo, por tanto, un caso esporádico.

La evolución de la paciente ha sido de estabilización clínica, sin empeoramiento de los déficits presentados hasta el momento.

Discusión

El síndrome CAPOS/CAOS (OMIM#601338) es una entidad poco frecuente, descrita por Nicolaides et al. en 1996, y cuyo nombre refleja las características del cuadro clínico¹. En 2014, Demos y van Karnebeek. asocian esta alteración

con la variante heterocigota c.2452G>A (p.Glu818Lys) en el gen *ATP1A3*³.

ATP1A3 codifica la subunidad $\alpha 3$ de la ATPasa Na^+/K^+ , que se expresa principalmente en la cóclea, nervio óptico, corteza cerebelosa y las fibras nerviosas que inervan los músculos, explicando en gran medida las características clínicas de la enfermedad⁴.

Además del síndrome CAPOS/CAOS, entidad menos frecuente de los fenotipos clásicos, hay descritas otras entidades neurológicas que se relacionan con mutaciones en dicho gen y que muestran diferentes fenotipos clínicos como la hemiplejia alternante de la infancia (AHC; OMIM#614820) y la distonía con parkinsonismo de aparición rápida (DYT12; OMIM#128235). En los últimos 2 años se han añadido otros fenotipos como la encefalopatía epiléptica infantil temprana, la encefalopatía recurrente con ataxia cerebelosa (RECA), la ataxia de aparición rápida, las crisis autonómicas de aparición precoz y la distonía asimétrica paroxística. No obstante, el grupo de entidades clínicas relacionadas con el gen *ATP1A3* seguirá expandiéndose. Algunos autores plantean la posibilidad de que se trate de un *continuum* fenotípico más que diferentes enfermedades alélicas⁵.

Típicamente, los síntomas suelen acontecer en la infancia. Los pacientes presentan episodios de ataxia inducida por cuadros febriles, evidenciándose, en algunos casos, síntomas de encefalopatía y debilidad muscular. No es raro diagnosticar en esta fase cuadros de encefalitis o presentaciones atípicas del síndrome de Guillain-Barré². De forma habitual, existe una mejoría de la ataxia tras el episodio agudo, aunque algunos pacientes no presentan una recuperación completa. Todos los casos reportados experimentaron entre uno y 3 episodios agudos.

El signo menos constante de este cuadro es la presencia de pies cavos ya que está ausente hasta en el 70% de los casos (como en nuestra paciente), prefiriéndose según los autores la denominación de CAPOS/CAOS a la de CAPOS⁶. Es habitual no encontrar características miopáticas ni neuropáticas en las pruebas complementarias, situación que corroboramos en nuestro caso.

Dada la heterogeneidad clínica que caracteriza este trastorno y el grado de solapamiento que tiene con otros síndromes, es importante realizar un diagnóstico diferencial con atrofas ópticas dominantes sindrómicas, así como otras alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial.

No existe un tratamiento específico para esta entidad. Los autores abogan por el uso de la acetazolamida, principalmente para prevenir o reducir el déficit neurológico en los episodios febriles agudos. El mecanismo fisiopatológico para este tratamiento se sustenta en la inhibición de la anhidrasa carbónica, consiguiendo de esa forma un pH extracelular menor, lo que parece relacionarse con un mejor funcionamiento de la ATPasa Na^+/K^+ ⁴.

Bibliografía

1. Nicolaides P, Appleton RE, Fryer A. Cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss (CAPOS): A new syndrome. *J Med Genet.* 1996;33:419–21.
2. Maas RP, Schieving JH, Schouten M, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP. The Genetic Homogeneity of CAPOS syndrome: Four

- new patients with the c.2452G>A (p.Glu818Lys) Mutation in the ATP1A3 Gene. *Pediatr Neurol.* 2016;59, 71.e1-75.e1.
3. Demos MK, van Karnebeek CD. A novel recurrent mutation in ATP1A3 causes CAPOS syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:15.
 4. Duat Rodríguez A, Prochazkova M, Santos Santos S, Rubio Cabezas O, Cantarin Extremera V, Gonzalez-Gutierrez-Solana L. Early Diagnosis of CAPOS Syndrome Before Acute-Onset Ataxia-Review of the Literature and a New Family. *Pediatr Neurol.* 2017;71: 60–4.
 5. Sabouraud P, Riquet A, Spitz MA, Deiva K, Nevsimalova S, Mignot C, et al. Relapsing encephalopathy with cerebellar ataxia are caused by variants involving p.Arg756 in ATP1A3. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019, pii: S1090-3798(18)30485-9.
 6. Heimer G, Sadaka Y, Israeli L, Feiglin A, Ruggieri A, Marshall CR, et al. CAOS-Episodic Cerebellar Ataxia, Areflexia, Optic Atrophy, and Sensorineural Hearing Loss: A Third Allelic Disorder of the ATP1A3 Gene. *J Child Neurol.* 2015;30:1749–56.

A. González Plata^{a,*}, M.M. Marcos Toledano^a,
L. Correa Martínez^b
y M. Fernández-Burriel Tercero^b

^a *Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España*

^b *Unidad de Genética, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gplata.alberto@gmail.com
(A. González Plata).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.09.002>
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/>).

Cefalea cardíaca: cuando la isquemia miocárdica llega a la consulta del neurólogo



Cardiac cephalgia: When myocardial ischaemia reaches the neurologist's consultation

Sr. Editor:

Dentro de las causas de cefaleas secundarias, existe un subgrupo asociado a trastornos de la homeostasis, siendo a veces la única manifestación de un proceso subyacente de gravedad variable. Este escenario clínico es frecuente ante el paciente anciano, y puede llegar a constituir un reto diagnóstico. Aquí se encuadra la cefalea cardíaca, una entidad infrecuente pero importante de reconocer porque es en sí misma un equivalente anginoso.

Presentamos el caso de una mujer de 74 años hipertensa, diabética tipo II y dislipémica, que acudió a urgencias por una cefalea de reciente comienzo de 3 semanas de evolución. Esta era de curso intermitente, se desencadenaba por esfuerzos leves como caminar en llano (actividad previamente realizada normalmente) y cedía con el reposo. Se iniciaba en el vértex, y se irradiaba hacia la zona bifrontal y laterocervical de forma bilateral. Era de cualidad opresiva, intensidad moderada y con mala respuesta a la analgesia oral con paracetamol. No se acompañaba de sonofobia o fotofobia, no la despertaba ni aumentaba con maniobras de Valsalva. No presentaba otros síntomas neurológicos o sistémicos asociados, incluyendo ausencia de dolor torácico. Acudió hasta en 3 ocasiones a urgencias, mejorando con el reposo y la analgesia IV (metamizol, dexketoprofeno o paracetamol). No se pautó ningún tratamiento preventivo. El día previo a su última consulta, la cefalea progresó hasta aparecer en reposo y aumentó de intensidad, acompañándose de náuseas y vómitos.

La exploración neurológica y física fue normal. Analíticamente destacó leucocitosis de 16.870/mm³ con predominio neutrofílico, PCR de 5,17 mg/ml, AST de 723 UI/l y ALT de 623 UI/l, LDH de 702 UI/l y TTPA alargado de 84 s. La TC fue normal. Ante la sospecha de cefalea asociada a enfermedad

sistémica, se solicitó un ECG, que demostró una elevación del segmento ST en la cara inferior y lateral (figura 1), y posteriormente un perfil cardíaco con unos niveles de troponina T de 2.626 ng/l (niveles normales: < 14 ng/l). Inmediatamente después la paciente se inestabilizó hemodinámicamente y fue trasladada a la unidad coronaria con diagnóstico de IAM ínfero-posterolateral Killip IV, hepatitis isquémica y coagulopatía leve asociada. La coronariografía urgente mostró enfermedad de 3 vasos con oclusión de la coronaria derecha. Se procedió a la revascularización en 2 tiempos de todas las lesiones con *stents* farmacoactivos, y se inició un régimen individualizado de doble antiagregación (AAS y clopidogrel) más anticoagulación con acenocumarol (por presencia de trombo apical en VD). Fue dada de alta con una FEVI del 30% y en situación funcional NYHA II, pudiendo realizar esfuerzos moderados sin recidiva de la cefalea en el seguimiento a los 6 meses.

El término cefalea cardíaca fue acuñado por primera vez por Lipton et al.¹, en referencia a aquellos casos de cefalea producida por el esfuerzo físico en el contexto de una isquemia miocárdica. De acuerdo con la III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, se define como una cefalea generalmente similar a la migraña, habitualmente (pero no siempre) agravada con el ejercicio físico, con una relación temporal demostrada con un evento de isquemia miocárdica y que se resuelve con nitratos. Refuerza el diagnóstico que sea de intensidad moderada o severa, y se acompañe de náuseas en ausencia de sonofobia o fotofobia. No debe existir otra causa alternativa².

Se trata de una entidad muy infrecuente. Bini et al., revisan y analizan las características clínicas de 30 casos clínicos publicados hasta la fecha en la literatura anglosajona³. La media de edad fue de 62,4 años (35-85) y la distribución por género del 63,3% en los varones y del 36,7% en las mujeres. La localización y cualidad de la cefalea fueron altamente variables, remediando una migraña o una cefalea tensional relacionada con el ejercicio físico o el estrés, pero también pudo presentarse en reposo. La mayoría de los pacientes presentaban además, un dolor típico u otro equivalente anginoso, no obstante, en el 27% (especialmente en pacientes de edad avanzada) la cefalea fue el único síntoma³. Es probable que, al igual que ocurrió con nuestro caso, una disautonomía diabética contribuya a enmascarar el dolor