

## Síndrome de Dravet y enfermedad mitocondrial, ¿patologías comórbidas?

Manuel Castro-Gago, Jesús Eirís-Puñal

Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario (CHUS). Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correspondencia: Dr. Manuel Castro Gago. Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario. La Choupana, s/n. E-15706 Santiago de Compostela (A Coruña).

E-mail: manuel.castro.gago@usc.es

Aceptado: 20.11.14.

Cómo citar este artículo: Castro-Gago M, Eirís-Puñal J. Síndrome de Dravet y enfermedad mitocondrial, ¿patologías comórbidas? [carta]. Rev Neurol 2015; 60: 144.

© 2015 Revista de Neurología

Hemos leído con gran interés el reciente e interesante trabajo publicado en *Revista de Neurología* por Cantarín-Extremera et al [1], en el que comunican el caso de una adolescente de 16 años con la asociación de una probable enfermedad mitocondrial por deficiencia del complejo IV de la cadena respiratoria con un síndrome de Dravet confirmado genéticamente al detectar una mutación *frameshift* en el exón 17 del gen *SCN1A*. En la revisión bibliográfica que realizan sobre la citada asociación hacen referencia a dos pacientes de ambos sexos descritos por nosotros, el primero en el año 1995 y el segundo en 1997, unos años antes de conocer su relación con mutaciones *de novo* en el gen *SCN1A* [2], y en la descripción que hacen de ambos pacientes hemos detectado algunos errores y omisiones que especificamos a continuación.

En el paciente descrito en el año 1995 existía un patrón histológico, tanto en el examen de microscopía óptica como en el ultraestructural, compatible con una enfermedad mitocondrial, y en el homogenado muscular se observó una deficiencia parcial de los complejos III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial [3], no de II y IV, como refieren Cantarín-Extremera et al [1]. Este hecho tiene gran importancia porque el complejo II es el único que depende exclusivamente del genoma nuclear (ADNn) y, por ello, habi-

tualmente su deficiencia suele ser aislada y no asociada a la de los demás complejos, ya que éstos dependen del ADNn y del genoma mitocondrial (ADNmt), y con relativa frecuencia se observan deficiencias combinadas [4], como ocurre en el citado paciente. En el aspecto molecular en este paciente únicamente se excluyeron delecciones del ADNmt [3], como solía ocurrir en nuestro medio al inicio de los años noventa.

En la niña descrita en el año 1997 [5], después de su publicación se demostró la existencia de depleción del ADNmt en músculo. A este aspecto aludimos en la publicación del año 2011 sobre la temática [6] citada por Cantarín-Extremera et al [1], cuando nos referimos al paciente 9 de la casuística publicada en 1998 [7]. La presencia de depleción del ADNmt asociado al desarrollo en el curso de un síndrome febril de fallo hepático con coma y deterioro multiorgánico, con ulterior fallecimiento, coincidente con altas dosis de ácido valproico para el control de su epilepsia, asociado a un aporte extra de L-carnitina con fines hepatoprotectores, induce a pensar que, al margen de padecer una epilepsia mioclónica grave del lactante o síndrome de Dravet, también padeciera el síndrome de Alpers, en el que suele existir depleción del ADNmt y cuya etiología se estableció en el año 2004 al demostrar que ésta radica en mutaciones en el gen para la subunidad catalítica de la  $\gamma$  y polimerasa mitocondrial (*POLG1*) [8]; en este contexto sería hasta cierto punto bastante superponible a la observación de Bolszak et al [9].

Por último, la hipótesis que establecemos sobre la posible relación con el nivel de fosforilación de los canales de sodio neuronales para poder explicar la asociación de ambas entidades [1,6] se fundamenta en que los canales de sodio están menos fosforilados a edades tempranas y esta circunstancia aumenta su excitabilidad al favorecer un mayor flujo de sodio, es decir, a menor fosforilación, mayor excitabilidad [10]. Estos hechos sugieren la posibilidad de que las mutaciones en el gen *SCN1A* puedan conducir a una excesiva fosforilación de los citados canales iónicos para tratar de disminuir

su aumentada excitabilidad y, en consecuencia, condicionar un estrés excesivo y constante para la cadena respiratoria mitocondrial, con el consiguiente aumento en la producción de radicales libres. Ello podría derivar evolutivamente en una disfunción mitocondrial secundaria o bien actuar como disparador de una mitocondriopatía latente determinada genéticamente y, por tanto, dependiente de la edad; en estrecha relación con las características de la mutación en el citado gen, la afectación mitocondrial puede ser de grado variable entre los pacientes.

### Bibliografía

1. Cantarín-Extremera V, Ruiz-Falcó Rojas ML, García-Fernández M, Duat-Rodríguez A, López-Marín L, Calleja-Gero ML. Síndrome de Dravet y enfermedad mitocondrial, ¿patologías comórbidas? Rev Neurol 2014; 59: 429-31.
2. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. Am J Hum Genet 2001; 68: 1327-32.
3. Castro-Gago M, Eirís J, Fernández-Bustillo J, Escribano D, Pintos E, Monasterio L, et al. Severe myoclonic epilepsy associated with mitochondrial cytopathy. Childs Nerv Syst 1995; 11: 630-3.
4. Rubio JC, Martín MA, Del Hoyo P, De Bustos F, Campos Y, Arenas J. Déficits de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1): S15-20.
5. Castro-Gago M, Martínón-Sánchez JM, Rodríguez-Nuñez A, Herranz-Fernández JL, Eirís-Puñal J. Severe myoclonic epilepsy and mitochondrial cytopathy. Childs Nerv Syst 1997; 13: 570-1.
6. Castro-Gago M, Pérez-Gay L, Eirís-Puñal J. Dravet syndrome and mitochondrial dysfunction. J Child Neurol 2011; 26: 1331-4.
7. Campos Y, Martín MA, García-Silva T, Del Hoyo P, Rubio JC, Castro-Gago M, et al. Clinical heterogeneity associated with mitochondrial DNA depletion in muscle. Neuromuscul Disord 1998; 8: 568-73.
8. Naviaux RK, Nguyen KV. *POLG1* mutation associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. Ann Neurol 2004; 55: 706-12.
9. Bolszak M, Anttonen AK, Komulainen T, Hinttala R, Pakanen S, Sormunen R, et al. Digenic mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. Epilepsy Res 2009; 85: 300-4.
10. Hirose S, Osaka M, Yamakawa K, Sugawara T, Fukuma G, Ito M, et al. Genetic abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. Brain Dev 2002; 24: 211-22.