

ATAXIAS HEREDODEGENERATIVAS

Pedraza OL MD.,MSc. 1, Amaya Adriana Marcela 2.

1. Neuróloga Clínica, Departamento de Neurociencias, Hospital Infantil Universitario de San José (HIUSJ), Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud (FUCS)
2. Residente de Neurología, Universidad del Rosario, Fundación Cardio Infantil

La palabra “Ataxia” viene del griego que significa sin orden, abarca una serie de trastornos en la coordinación del movimiento cuya etiología puede ser de origen cerebeloso y/o propioceptivo. Este grupo de patologías se enmarca en el contexto de dos grandes categorías: las ataxias adquiridas y las hereditarias. La importancia que reviste diagnosticar oportunamente un síndrome atáxico hereditario motiva el desarrollo de este capítulo.

El cerebelo, como órgano de la coordinación, es el principal agente involucrado en este tipo de trastornos. Característicamente los pacientes con lesión cerebelosa pueden presentar un síndrome cerebeloso hemisférico (neocerebelo) en donde se compromete la coordinación de las extremidades y se pueden evidenciar signos como disdiadococinecia y temblor cinético o postural; un síndrome de línea media que involucra vermis y paleocerebelo, comprometiendo los movimientos oculares, presentándose un habla disartrica, hipotonía de extremidades con ataxia del tronco y de la marcha y un síndrome archicerebeloso caracterizado por vértigo y desequilibrio. Ya hace casi tres décadas, se describió la relación del cerebelo con las funciones cognitivas, en especial la velocidad de transmisión de la información y los síndromes pseudo-frontales y pseudo- parietales (1).

En publicaciones anteriores hemos propuesto diferentes algoritmos para estudiar las ataxias, teniendo en cuenta su forma de presentación: Aguda, Intermitente o episódica y crónica progresiva (2,3)

Ataxia Aguda. Por definición son aquellas que duran menos de tres meses, de etiología fácilmente reconocida y suele ser de rápida resolución. Dentro de las causas más frecuentes se cuentan procesos infecciosos por virus tipo Ebstein-barr, varicela, coksachie, citomegalovirus, bacterias, hongos y parásitos. Se pueden evidenciar cuadros de enfermedad cerebro vascular como infarto o hemorragias aisladas de cerebelo. Las patologías que pueden tener una presentación **subaguda** son las enfermedades desmielinizantes, los tumores, las manifestaciones para neoplásicas, la hidrocefalia, el uso o consumo de agentes tóxicos (alcohol, metales pesados y/o medicamentos) y algunos déficits de vitaminas como la falta de B1. No es improbable que una ataxia heredo-degenerativa tenga un inicio agudo (**Tabla 1 y 2**).

Ataxia Episódica o intermitente. Las ataxias episódicas son episodios de ataxia de corta duración, recurrentes en el tiempo, y con antecedente familiar que debe ser interrogado. Las causas relacionadas con este tipo de ataxias son las canalopatías y se han descrito alrededor de 7 subtipos de ataxias episódicas. Las alteraciones del metabolismo que se presentan con cuadros intermitentes de ataxia cursan con otras manifestaciones clínicas

como son la alteración del neurodesarrollo, episodios de somnolencia con o sin crisis convulsivas y se ven especialmente en niños ej.: errores de metabolismo del ciclo de la urea, errores del metabolismo de los carbohidratos y alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. **(Tabla 3)**

Ataxia crónica estática. Cuadro crónico (mayor a 3 meses) sin deterioro neurológico progresivo. Es frecuente encontrarlas asociadas a hipoxia perinatal, parálisis cerebral, ataxias congénitas y síndromes genéticos con malformación cerebelosa **(Tabla 4)**.

Ataxia crónica progresiva. Ataxias con progresión en el tiempo. Se dividen en hereditarias o adquiridas. Se considera el diagnóstico, de ataxia neurodegenerativa una vez se ha descartado un proceso infeccioso crónico, un tumor, un síndrome paraneoplásico, la enfermedad celiaca y anticuerpos contra el gluten, la enfermedad de Whipple, anticuerpos contra el ácido glutámico decarboxilasa, las enfermedades desmielinizantes, y endocrinopatías. **(Tabla 4)**

El abordaje de las ataxias requiere una historia clínica que identifique el curso de la enfermedad ya descrito en líneas anteriores y si existen antecedentes familiares, o si se presenta como un caso esporádico. El examen neurológico debe buscar alteraciones cognitivas, en el disco, macula y retina, en los oculomotores, el habla, en la audición, en la vía piramidal, en los nervios periféricos, en movimientos anormales y por supuesto una ataxia de la marcha y un síndrome cerebeloso **(Tabla 5)**.

Las **ataxias heredo- degenerativas** se dividen según su herencia en autosómicas recesivas, autosómicas dominantes y esporádicas.

ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Ataxia de Friedreich (AF) es la más frecuente de las ataxias hereditarias con una prevalencia de 1 en 50.000 y una frecuencia de portadores de 1 en 120. Inicia antes de los 25 años, con ataxia de la marcha, aunque algunos pacientes pueden presentarse inicialmente con escoliosis, pie cavo y arreflexia, con un reflejo plantar extensor por compromiso corticoespinal y un déficit sensitivo debido a una polineuropatía sensitiva axonal y al compromiso del ganglio de la raíz dorsal. La ataxia empeora progresivamente involucrando la coordinación de los miembros superiores con posterior disartria. El compromiso piramidal lleva al paciente a la silla de ruedas generalmente entre los 20 y 25 años. Ocasionalmente se evidencia nistagmo. La patología se acompaña de alteraciones frecuentes en el EKG y en casi un 90% de casos, existe una cardiomiopatía. Un 10 a 25 % de casos pueden presentar diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa (4). Las neuroimágenes no muestran en general atrofia cerebelosa aunque se han descrito cambios del mesencéfalo y aumento del IV ventrículo. La atrofia del cordón espinal cervical suele ser muy marcada (5). El defecto genético se identificó en el cromosoma 9 en el gen de la frataxina, en un 98% de casos como una expansión de tripletas GAA y en una minoría corresponde a una mutación puntual a este mismo lugar en un alelo y a una expansión de tripletas en el otro (6). Entre más larga la expansión de tripletas es más severa la enfermedad (7). Existen formas de AF, con pocas expansiones de tripletas que

tienen un curso clínico más benigno y el paciente conserva su marcha durante mucho más tiempo; estos pacientes pueden también tener una presentación de inicio tardío y conservar los reflejos, o presentar un compromiso mínimo o ninguno del miocardio.

En nuestro estudio realizado en 100 pacientes colombianos, con sospecha de ataxia hereditaria, se encontró que la AF correspondía a un 24% de los casos estudiados confirmados molecularmente (**Tabla 6**). En este grupo de pacientes, se evidenció una importante hipotonía de miembros inferiores a diferencia de la espasticidad observada, por la autora, en pacientes con AF estudiados en Montréal (8).

Tratamiento: La AF se considera una enfermedad mitocondrial y actualmente no existe un tratamiento aprobado. Los ensayos recientes con l-debenona no han podido demostrar su utilidad ni en la cardiomiopatía ni en la afectación neurológica en AF.

Estudios realizados por nuestro grupo en Montréal, demostraron una deficiencia de Tiamina en LCR de estos pacientes, indispensable en el ciclo de Krebs y en la síntesis de neurotransmisores en los pacientes con AF y atrofia pontocerebelosa, así mismo se evidenció un déficit de dopamina, que promovió la realización de ensayos clínicos con amantadina, los que mostraron una diferencia en las repuestas en los tiempos de reacción, a favor de los pacientes que recibieron el dopaminérgico en relación a los pacientes control (9,10)

Los pacientes con AF deben recibir terapia física, ocupacional y de lenguaje. Así como corrección quirúrgica de su escoliosis y ortesis en casos indicados.

Cada paciente y su familia deben recibir apoyo psicológico y consejería genética del sistema de salud.

Ataxia Telangiectasia (AT) Se considera la forma más frecuente en niños con ataxia cerebelosa. El cuadro inicia antes de los 5 años con ataxia de la marcha, múltiples infecciones respiratorias por alteración de la inmunidad humoral y celular y déficit de inmunoglobulinas, principalmente IgA e IgG. Los pacientes presentan telangiectasias conjuntivales, apraxia ocular con dificultad para generar las sacadas horizontales, poli neuropatía sensitivo motora y se puede asociar a corea o distonía, cambios de piel o progeria. Un 20% de los pacientes desarrollan una neoplasia de tipo principalmente linfocítico. Estos pacientes presentan una mutación en el Cr11q22-23, en el gen de ATM, una PI-3 kinasa que desempeña una función definitiva en el proceso de reparación del ADN. La alfa-fetoproteína suele estar alterada.

En su manejo se utilizan las inmunoglobulinas IV y es esencial la prevención de la infección y el tratamiento del cáncer. Los padres o hermanos portadores heterocigotos tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer o infarto de miocardio. (11)

Ataxia con Apraxia Ocular tipo1 (AOA1) Se caracteriza por un déficit cerebeloso progresivo con apraxia ocular y oftalmoparesia externa, polineuropatía axonal sensitivo motora, que inicia entre los 2 y 16 años. Los pacientes presentan amiotrofia, pérdida progresiva de su marcha pudiendo llegar a estar cuadriplejicos con síntomas

extrapiramidales como corea y gesticulación facial. Las imágenes muestran atrofia cerebelosa y en ocasiones del tallo. Los laboratorios muestran alfa-fetoproteínas e inmunoglobulinas normales. Suelen desarrollar hipercolesterolemia e hipoalbuminemia. La mutación ocurre en el gen APTX que codifica para la aprataxina, una proteína nuclear involucrada en la reparación del ADN (12)

En nuestro estudio hemos encontrado hasta la fecha un 3 % de casos que correspondían a una AOA1, confirmados molecularmente (**Tabla 6**).

Ataxia con Apraxia Ocular Tipo 2 (AOA2) El cuadro inicia entre los 3 y 30 años con ataxia troncular y apendicular progresiva, con pies cavos, escoliosis, temblor, disartria y neuropatía motora y sensorial graves. Algunos pacientes presentan corea o distonía. Es común el nistagmo y la apraxia ocular. Evoluciona más lento que la AOA1. La resonancia muestra atrofia cerebelosa marcada y en ocasiones del tallo. La EMG y VCN muestran pérdida de potenciales de acción sensitivos. Se produce por una mutación en el gen SETX que codifica para la proteína senataxina, la cual es una helicasa del DNA/RNA importante en el proceso de respuesta al daño de ADN (13).

Otras ataxias recesivas POLG1, ARCA1, ARCA2, Ataxias metabólicas, ataxia por enfermedad mitocondrial, ataxia de inicio en la infancia (IOSCA). Ataxia congénita

ATAXIA LIGADA AL X FRÁGIL (FXTAS)

FXTAS es un síndrome común que se presenta entre mayores de 50 años con temblor, marcha atáxica, polineuropatía, parkinsonismo, alteraciones autónomas y en ocasiones demencia. La resonancia cerebral muestra atrofia y cambios de señal de la sustancia blanca en el T2, en el pedúnculo cerebeloso medio. El padre transmite el gen a hijas. Se debe sospechar cuando hay historia familiar de retardo mental o autismo (14)

ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes antes conocidas como ADCA y luego como ataxias pontocerebelosas u olivopontocerebelosas (OPCA), se denominan hoy en día SCAs o ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes. Su manifestación principal es la ataxia cerebelosa, pero en algunos casos pueden presentarse con polineuropatía, movimientos anormales como corea, distonía o parkinsonismo, demencia o epilepsia. Las imágenes suelen mostrar atrofia cerebelosa o pontocerebelosa.

Se han identificado en varias ataxias los genes mutados responsables de la patología, en otras se identificó el cromosoma que presenta la alteración sin que se haya identificado el gen y en otras ataxias no se conoce el locus alterado (15).

Ataxias por expansión de tripletas CAG y alteración de poliglutaminas

SCA1 y SCA3/Machado Joseph: Ataxia con polineuropatía, disfagia, síndrome de piernas inquietas, y signos extrapiramidales.

SCA2 Ataxia con neuropatía, lenificación de las saccadas, síndrome de piernas inquietas, cuadro pseudo-parkinsoniano y pseudo-ELA.

SCA6 Ataxia cerebelosa pura.

SCA7 Ataxia con oftamoplejía, distrofia de retina con alteración de la visión.

SCA17 y DRPLA Ataxia con demencia, distonía, corea y cambios psiquiátricos.

Ataxias por expansión de tripletas en áreas no codificante

SCA8 (CTG) Ataxia y disartria.

SCA10 (ATTTCT) Ataxia y epilepsia.

SCA12 (PPP2R2B/PPP2R2B) y SCA31 (TGGAA) Ataxia y temblor.

SCA 36 (GGCCTG) Ataxia y enfermedad de motoneurona.

Ataxias con Mutaciones “Missense” y truncadas

SCA5 mutación puntual gen SPTBN2, SCA11 Inserción, delección TTBK2, SCA15/16 delección ITPR1 ataxia cerebelosa pura.

SCA13 mutación puntual KCNC3 (Kv3.3) Ataxia, epilepsia, retardo mental.

SCA14 mutación PKC y Ataxia, mioclonías, disfonía, pérdida de sensibilidad.

SCA20 Dup11q12? DAGLA Ataxia, disfonía, y temblor palatino.

SCA23 Missense PDYN Ataxia, polineuropatía sensorial, signos extrapiramidales.

SCA27 Mis/nonsense, translocación FGF14 Ataxia, temblor retardo mental.

SCA28 Missense AFG3L2 Ataxia, oftalmoparesía, signos piramidales.

SCA35 Missense TGM6 Ataxia, y signos piramidales.

Ataxias con cromosoma identificado y genes desconocidos

SCA4 Cr16q y SCA18 Cr7q Ataxia, neuropatía sensorial, atrofia muscular neurogénica.

SCA19/22 Cr1 Ataxia, mioclonías, deterioro cognitivo leve.

SCA21 7p21.3 Ataxia, parkinsonismo, deterioro cognitivo leve.

SCA25 2p Ataxia, neuropatía sensorial.

SCA26 19p13.3 y SCA30 4q34 ataxia cerebelosa.

SCA32 7q Ataxia, azoospermia, deterioro cognitivo leve.

SCA34 6p Lesiones de piel en niños, ataxia de inicio tardío.

Ataxias con Locus desconocido: SCA9, SCA24, y SCA29

ATAXIA EPISÓDICAS (AE 1 a 7)

Las ataxias episódicas se presentan con un patrón de herencia autosómico dominante.

La AE1 se debe a una mutación del gen del canal de potasio voltaje dependiente KCNA1 y la AE2 a una mutación en el gen del canal de calcio CACNA1A4. Los pacientes presentan episodios de ataxia que duran minutos en la AE1 y horas o días en la AE2 y se precipitan por el stress, la fatiga o el ejercicio. Se han descrito otras AE siendo menos frecuentes que las anteriores y en algunos casos con episodios de vértigo en las crisis.

En nuestro estudio se identificaron clínicamente un 4% de ataxias episódicas, sin que se confirmaran molecularmente y que respondieron al manejo con acetazolamida o anticonvulsivantes. **(Tabla 6).**

En la **Tabla 7** vemos el comportamiento de las expansiones de tripletas en nuestros pacientes y en la población colombiana normal.

ATAXIAS ESPORÁDICAS

Se deben descartar causas agudas y subagudas siempre con neuroimágenes (**Tablas 1,2**). En pacientes con ataxia de inicio tardío en quienes no hay historia familiar de ataxia, se debe sospechar Atrofia multisistémica cerebelosa (AMSc) y realizar estudios para disautonomía, como el ortostatismo, y se asocia a parkinsonismo, alteraciones de la función sexual y de los esfínteres. (16)

Se deben realizar entre otros un test de tabla inclinada, un estudio por urología en busca de vejiga neurógena, Otras de las patologías a considerar con presentación subaguda son los para neoplásicos y la presencia de anticuerpos anti GAD.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad (17). Sin embargo la amantadina también mostró utilidad en los pacientes con atrofia cerebelosa tardía (10). El manejo sintomático se centra en las terapias físicas y de lenguaje. Se usan dopaminérgicos en parkinsonismo y manejo de la espasticidad con baclofen. En disfunción vesical se puede recurrir al cateterismo intermitente, anticolinérgicos, bloqueadores alfa y oxibutina. En hipotensión ortostática en AMS medidas preventivas de síncope, mineralocorticoides entre otros. Las familias con formas dominantes requieren consejería genética.



Tabla 1. Presentación aguda



Tabla 2. Presentación subaguda



Tabla 3. Presentación
Episódica o intermitente

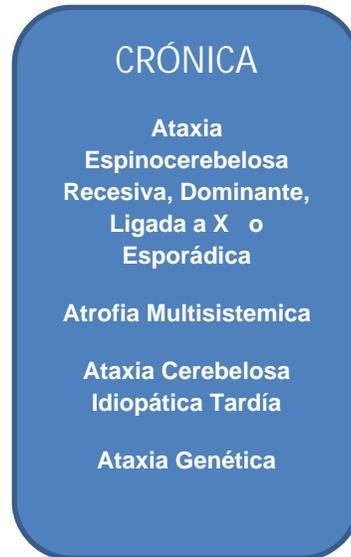


Tabla 4. Presentación crónica

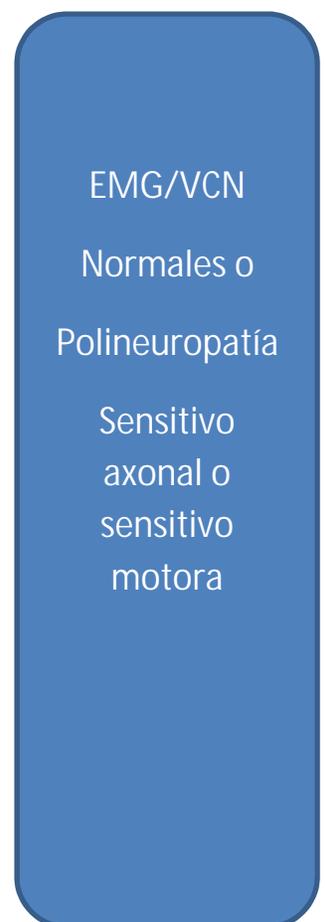
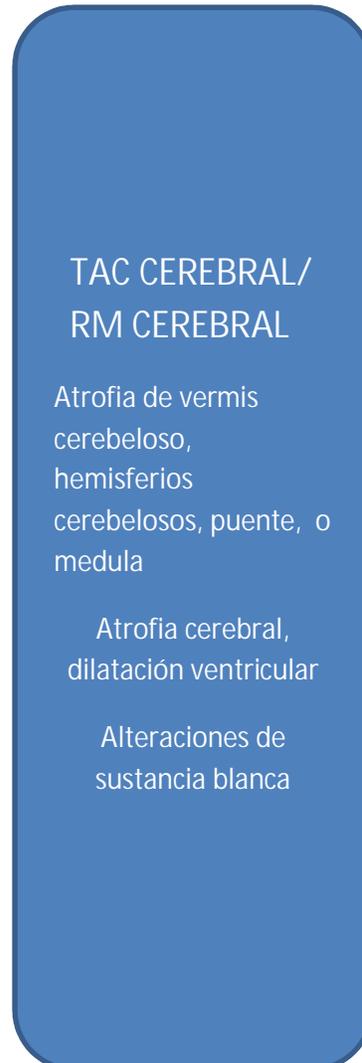
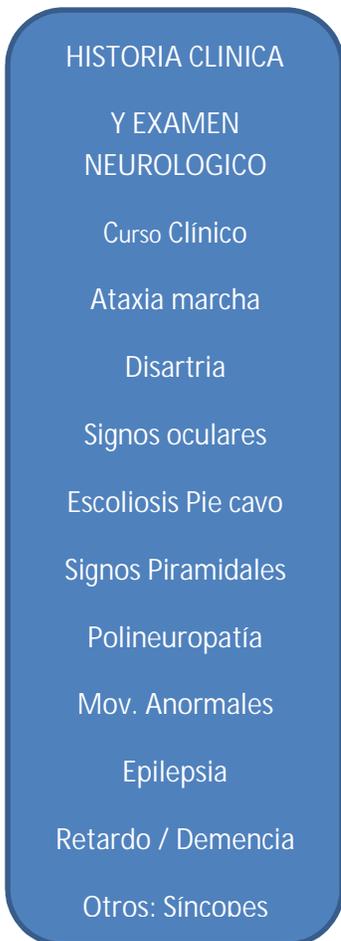


Tabla 5. Historia Clínica y Exámenes en Ataxia

100 CASOS DE ATAXIA EN COLOMBIA	Porcentaje (%)
Ataxia de Friedreich	24
Atrofia Multisistémica	8
Ataxia Episódica	4
Ataxia Congénita	3
Ataxia con apraxia ocular tipo 1 (AOA1)	3
Corea de Huntington	3
Ataxia Telangiectasia	3
SCA8	1
Ataxias No identificadas	51

Tabla 6. Frecuencia y tipos de Ataxia encontradas en 100 pacientes colombianos

Locus	Cromosoma	Expansión	Proteína	Alelos	Alelos	Colombianos	Alelos
		Tripleta		Normales	Normales	patológicos	patológicos
AF	9p3/X25	GAA	Fraxina	6-28	2-26	54-951	60-1800
SCA1	6p22-p23	CAG	Ataxina 1	6-44	4-13	No hallado	40-81
SCA2	12q23-24.1	CAG	Ataxina2	14-31	13-26	No hallado	34-59
SCA3/ MJD	14q24- 3q32.1	CAG	Ataxina3	14-33	9-31	No hallado	56-200
SCA6	19p13.1	CAG	CAC1NL1A 4	4-20	7-15	No hallado	21-33
SCA7	3p12p13	CAG	Ataxina7	7-19	11-17	No hallado	37-300
SCA8	13q21	CTG	3UTR	15-91	17-81	>111	107-127
SCA12	5p31-33	CAG	PPP2BR2B 1	17-28	6-16	No hallado	55-78
DRPLA	12p12	CAG	Atrofin1	7-35	10-24	No hallado	54-83
EH*	4p16.3	CAG	Huntingtin	10-29		36-57	36-108

*Enfermedad de Huntington

Tabla 7. Expansiones de tripletas en pacientes y sujetos control colombianos.

Referencias

1. Botez- Marquard Th, Lalonde R et cols. Le cervelet comportementement moteur et non moteur. En: Neuropsychologie Clinique et Neurologie du comportement. Botez Marquard-Th and Boller F (eds). Les presses de l'Université de Montréal, 2005: 295-315
2. Pedraza OL, Prieto JC, Casasbuenas OL and Espinosa E. Identificación clínica de las ataxias hereditarias: estudio de 38 casos en Colombia. Rev Neurol 1997; 25:1016-1022
3. Pedraza OL y Yepes M. Ataxias y enfermedades del cerebelo en: Neurología. Segunda Edición: Toro J, Yepes M, Palacios E. (Ed) Manual Moderno, Bogotá; 2010: p 669-681
4. Pandolfo, M. Friedreich ataxia: the clinical picture. J Neurol, 2009; **256 Suppl 1**, 3–8.
5. Pedraza OL. Botez MI, Vezina JL. Medidas del Tallo cerebral en pacientes con ataxias hereditarias. Una ayuda útil en la valoración radiológica. Acta Neurol Colombiana 1994; 10: 61-66
6. Campuzano, V. et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science, 1996; **271**, 1423–1427.
7. Durr A, Cossee M, Agid Y et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. N Engl J Med 1996; 335: 1169-75.
8. Prieto JC, Pedraza OL, Gómez ML y Duran C. Análisis Molecular de la Ataxia de Friedreich en Colombia. Acta Neurol Colomb 2004; 20: 7-12
9. Pedraza OL, Botez MI. Status of thiamine in inherited ataxias. J Neurol, Neurosurg and Psychiatry, 1992; 55:136-137
10. Botez MI, Botez T, Elie R, Amantadine hydrochloride treatment in hereditary degenerative ataxias, a double blind, study. J Neurol Neurosurg and Psychiatry, 1996; 61:259-264
11. Palau, F. and Espinós, C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. Orphanet journal of rare diseases, 2006; **1**, 47
12. Date, H. et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. Nat Genet, 2001; **29**, 184–188
13. Anheim, M. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. Brain, 2009; **132**, 2688–2698.
14. Sadeh, M. and Lossos, A. Cerebellar T2 hyperintensities in a patient with tremor. Neurology, 2008; **70**, 578 .

15. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol, 2010 sept;9(9) 885-894. Review

16. Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, et als. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology. 2008; 71(9):670-6.

17. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia (Review)The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2010, Issue 2

18. www.ataxia.org

19. www.ataxia.org.uk

PREGUNTAS

1. La ataxia de Friedreich es:
 - a. Una expansión de tripletas
 - b. Por un gen mutado que codifica para poliglutaminas
 - c. Es una enfermedad mitocondrial
 - d. A y C son ciertas
 - e. Todas son ciertas

2. La ataxia con apraxia ocular tipo 1 (AOA1)
 - a. Es una enfermedad de la reparación del ADN
 - b. Presenta atrofia del cerebelo
 - c. Inicia en después de los 25 años
 - d. A y B son ciertas
 - e. Solo C es cierta

3. Las enfermedades por expansión de tripletas identificadas en Colombia son:
 - a. SCA1,SCA2,DRPLA
 - b. DRPLA, EH, AF
 - c. SCA3,SCA6,SCA8
 - d. EH,AF,SCA8
 - e. SCA7,SCA12,SCA3

4. La forma de ataxia más frecuente en niños es:
 - a. Ataxia de Friedreich
 - b. AOA1
 - c. Ataxia congénita
 - d. Ataxia Telangiectasia

- e. Ataxia por error innato del metabolismo
-
- 5. Ataxia antes de los 25 años, polineuropatía, cardiomiopatía, escoliosis, arreflexia y Babinski con cerebelo usualmente normal, son signos de:
 - a. AOA1
 - b. Ataxia Telangiectasia
 - c. Ataxia de Friedreich
 - d. Atrofia Multisistémica
 - e. SCA1

Respuestas: (1.d, 2. d, 3. d, 4. d y 5. c).

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ames'. The letters are stylized and connected, with a large 'A' and 'S'.