

# Aspectos clínicos y moleculares de la ataxia de Friedreich y otras ataxias recesivas y esporádicas

Marcela Fragoso-Benitez<sup>1</sup>, Marisol López<sup>2</sup>, María Elisa Alonso<sup>3</sup>, Astrid Rasmussen<sup>3</sup>

## RESUMEN

La presente revisión propone un algoritmo diagnóstico para las ataxias autosómicas recesivas y las ligadas al cromosoma X; además se revisan brevemente los aspectos clínicos y moleculares de las variantes más frecuentes. *Desarrollo:* la ataxia de Friedreich (AF) es la causa más común de ataxia autosómica recesiva en la población caucásica; su frecuencia se estima en 1/40 mil nacidos vivos. Se caracteriza por ataxia progresiva truncal y de extremidades progresiva, de inicio previo a los veinticinco años, acompañada de disminución en propiocepción y sentido de vibración y ausencia de reflejos osteotendinosos en miembros inferiores. Se debe a la expansión de un triplete GAA en el intrón 1 del gen *FXN* (frataxina), cuya proteína interviene en el metabolismo del hierro mitocondrial. Estudios recientes han documentado que pacientes con un cuadro típico de AF no presentan la mutación clásica y viceversa, existiendo en el diagnóstico diferencial de AF diversas variantes de ataxias recesivas y esporádicas. En este artículo proponemos el uso de un algoritmo diagnóstico clínico que aunado al estudio molecular permitirá establecer un diagnóstico de certeza con el menor costo y recursos posibles. *Conclusiones:* el diagnóstico etiológico certero de las ataxias recesivas y esporádicas

es importante en su pronóstico y tratamiento, por lo que proponemos que la clínica sigue siendo una herramienta importante que permite optimizar la realización de pruebas moleculares confirmatorias.

**Palabras clave:** ataxia autosómica recesiva, ataxia de Friedreich, diagnóstico molecular, fisiopatología.

## CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF FRIEDREICH ATAXIA AND OTHER RECESSIVE AND SPORADIC ATAXIAS

### ABSTRACT

In this review, we propose a diagnostic algorithm for patients with non dominant ataxia. Clinical and molecular issues are discussed, as well as the historical and physiopathogenic aspects. *Discussion:* Friedreich Ataxia (FA) is the most common autosomal recessive ataxia in Caucasian population, with an estimated frequency of 1/40 thousand liveborns. It is characterized by early-onset of progressive truncal and gait ataxia, impaired vibratory sense and absent lower limb tendon reflexes. It is caused by a homozygous expansion of a GAA repeat in intron 1 of the *FXN* (Frataxin) gene, which encodes a protein involved in mitochondrial iron metabolism. Recent reports have identified patients with typical FA features that do not harbor the classic mutation, and genetic heterogeneity has also been suggested; therefore various disorders should be considered in the differential diagnosis of FA. Therefore, we propose a clinical algorithm for the diagnosis of recessive and sporadic ataxias. *Conclusions:* the accurate etiologic diagnosis of recessive and sporadic ataxia is relevant for the appropriate treatment and prognosis of afflicted patients. In our opinion, a thorough clinical evaluation is essential to optimize this

Recibido: 18 julio 2007. Aceptado: 8 agosto 2007.

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Genómica y Genética Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. <sup>2</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, División CBS, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. <sup>3</sup>Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Astrid Rasmussen. Departamento de Neurogenética y Biología Molecular. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur #3877. Col. La Fama, 14269 México, D.F. E-mail: rasmussenastrid@hotmail.com

procedure and to select the right confirmatory molecular tests.

**Key words:** autosomal recessive ataxia, Friedreich Ataxia, molecular diagnosis, pathophysiology.

Las ataxias son un grupo de padecimientos neurodegenerativos caracterizados por disfunción cerebelosa que se subdividen en dos grandes grupos: hereditarias y no hereditarias. Las ataxias hereditarias pueden presentar patrón de herencia autosómico-dominante, autosómico-recesivo, recesivo ligado al X y mitocondrial. Cada uno de estos patrones de herencia muestra a su vez una enorme heterogeneidad genotípica y fenotípica, lo cual dificulta su diagnóstico basado en la clínica. Además, existen grandes diferencias en la frecuencia poblacional de cada subtipo de ataxia, por ejemplo la ataxia de Friedreich es la variante más común en personas de población caucásica, infrecuente en población mexicana e inexistente en población japonesa. Algo similar ocurre con otras variantes tanto dominantes como recesivas, por lo cual es importante conocer la distribución de las ataxias en cada población<sup>1-4</sup>. En el presente trabajo nos enfocaremos en la ataxia de Friedreich (AF), que es la variante más frecuente en joven y adulto, a la vez que mencionaremos brevemente otros tipos de ataxias recesiva y esporádica. La gran variedad de ataxias con un patrón de herencia autosómico recesivo o bien, ligado al cromosoma X, así como los casos sin patrón de herencia definida o esporádicos representan un reto para el diagnóstico clínico y suponen un costo elevado para el diagnóstico molecular. El conocimiento de las características clínicas particulares de cada variante permite reducir la cantidad de pruebas moleculares, además de que la comprensión de los mecanismos moleculares conduce a dilucidar la fisiopatología y crear modelos terapéuticos.

### ASPECTOS HISTÓRICOS

En 1863, Nicholas Friedreich describió una atrofia degenerativa de los cordones posteriores de la médula espinal. Esta enfermedad se caracterizaba por presentar ataxia progresiva, déficit auditivo y debilidad muscular, asociados con escoliosis, pie cavo y cardiopatía<sup>5-7</sup>. La falta de reflejos tendinosos la describió su alumno Erb en 1875; y en 1882 Brousse, propuso el epónimo<sup>5,7</sup>. Sin embargo, no fue sino hasta 1970 cuando se estableció el patrón de herencia autosómico recesivo y se definieron sus características. Muchos de

los casos que se mencionaron y algunos de los que se describen actualmente, provocan confusión diagnóstica con casos de la variante Roussy-Levy de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth o incluso con casos de neurosífilis<sup>6</sup>. Debido a esto, el grupo de Québec identificó las características principales de la AF y las propuso como criterios diagnósticos<sup>8</sup>. Harding hizo el diagnóstico más flexible al distinguir criterios primarios y secundarios que se observan en la tabla 1<sup>9</sup>, de tal forma que se aceptan variantes clínicas como la ataxia de Friedreich de inicio tardío (LOFA, por sus siglas en inglés *Late-Onset Friedreich Ataxia*)<sup>9-11</sup> y aquella en la que los reflejos tendinosos se encuentran conservados (FARR, por sus siglas en inglés *Friedreich Ataxia with Retained Reflexes*)<sup>12</sup>. En 1996 se identificó el gen y la mutación responsable de la AF. Este descubrimiento ha permitido la correlación del genotipo con las variantes clínicas, la posibilidad de diagnóstico molecular y el desarrollo de modelos terapéuticos a partir de la fisiopatología<sup>13</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

**Tabla 1.** Criterios de *Harding* para la ataxia de Friedreich<sup>9</sup>.

CRITERIOS	CARACTERÍSTICA CLÍNICA
	Edad de inicio de los síntomas <25 años.
Primarios	Ataxia truncal y de extremidades progresiva. Ausencia de reflejos osteotendinosos en rodillas y tobillos.
Secundarios	Disartria. Respuesta plantar extensora. Si los criterios secundarios no están presentes, los siguientes sí deben estarlo.
Adicionales	Familiar con criterios primarios y secundarios. Velocidades de conducción nerviosa >40 m/s.

La AF es la ataxia hereditaria más frecuente en la población caucásica. La prevalencia de la enfermedad varía de 1/30 mil a 1/50 mil nacidos vivos<sup>5-7,14-17</sup>. Esto concuerda con la frecuencia de heterocigotos para una expansión del trinucleótido GAA en el gen *FXN* mutación causal de la AF, que se ha estimado entre 1:60 y 1:90 individuos<sup>5,6</sup>. No obstante, fuera de la población caucásica, este tipo de ataxia es prácticamente inexistente<sup>5-7</sup>. En 80% de la población el tamaño normal del trinucleótido GAA varía entre 8 y 12 repetidos; mientras que en 17% se encuentran alelos con 12 a 33 repetidos denominados alelos largos normales. Estos últimos se han postulado como el origen de los alelos con expansiones en rango patológico<sup>18,19</sup>. Los alelos largos normales son muy poco frecuentes en poblaciones diferentes a la caucásica, tal y como se demuestra en el estudio de Mukerji, *et al*<sup>15</sup>, donde 94% de la población hindú presenta alelos con 7 a 16

repetidos y sólo el 6% presenta entre 17 y 21 repetidos. En un estudio realizado en población mestiza mexicana, de 100 casos con ataxia autosómica recesiva o ataxia esporádica, sólo el 10% fue homocigoto para la expansión GAA en el gen *FXN*. Al analizar los cromosomas normales de los pacientes y sus familiares, se encontró que 5.7% eran alelos largos normales; mientras que en la población náhuatl estudiada, sólo el 2.1% eran alelos de este tipo<sup>19</sup>.

El origen de los alelos mutados parece ser la expansión de alelos largos normales. Estudios de ligamiento a marcadores polimórficos cercanos, demostraron que existe un haplotipo compartido por más del 50% de los alelos mutados y es el más frecuente en los alelos largos normales, pero casi inexistente en cromosomas con alelos cortos. Esto confirma un efecto fundador antiguo como origen de los alelos causantes de AF. Una situación similar se ha informado en otras enfermedades por expansión de tripletes como la distrofia miotónica y el síndrome de X frágil<sup>2,6</sup>. Asimismo, existe un subgrupo de alelos normales largos de tamaño aun mayor que contienen interrupciones GAG, las cuales confieren estabilidad. Cuando estos alelos pierden su interrupción, dan lugar a expansiones que resultan en AF<sup>2,20</sup>. Este mismo fenómeno se observa en otras enfermedades por expansión de tripletes, como por ejemplo la ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1), en la que el repetido CAG de los alelos normales contiene interrupciones CAT. En algunas ocasiones, los alelos expandidos en rango patogénico pueden retener al triplete CAT, lo que da lugar a una edad de inicio más tardía<sup>21</sup>. Como en muchas enfermedades por expansión de tripletes, se han observado casos de AF con inestabilidad extrema del repetido en los que se encuentran incrementos de entre 300 y 600 repetidos GAA entre una generación y la siguiente<sup>2,20,22</sup>.

## ASPECTOS MOLECULARES Y BIOQUÍMICOS

### El gen *FXN*

La identificación del gen de la AF se inició cuando las teorías sobre la presencia de un defecto bioquímico, postuladas al inicio de la década de los ochenta, no pudieron sustentarse. Fue hasta 1988 cuando el grupo de Chamberlain localizó el gen en el cromosoma 9q13-q21 en un intervalo de 150kb<sup>6</sup>. La baja frecuencia de mutaciones puntuales en los primeros estudios fue decepcionante; pero, la búsqueda de alteraciones en regiones no codificadoras del gen, reveló la presencia de un trinucleótido GAA expandido homocigoto en los individuos afectados. El gen *FXN*,

antes conocido como *X25* o *FRDA*, consta de 7 exones y el triplete GAA se encuentra en el primer intrón dentro de una secuencia *Alu*, y a 1.4 kb del sitio de empalme con el exón 1; su producto proteico se denomina frataxina<sup>6,23</sup>. En la actualidad, se sabe que la expresión de frataxina varía dependiendo de la etapa del desarrollo y del tejido que se estudie es abundante en tejido cardíaco y cordones posteriores; en menor grado, en hígado, páncreas y músculo<sup>7</sup>. De hecho, los estudios de *Northern blot* en embriones de ratón demuestran la presencia de niveles bajos de frataxina en el neuroepitelio y, en contraste, niveles mayores después del nacimiento<sup>6,7,23</sup>.

### *Tipos de mutación y correlación clínica*

Es probable que los diferentes tipos de mutación sean la causa de la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas de la AF. Todos los pacientes con este tipo de ataxia tienen por lo menos un alelo con expansión del trinucleótido GAA, y 95% son homocigotos para esta expansión. Sin embargo, existe un 5% de pacientes heterocigotos compuestos con AF en los que el alelo no expandido presenta una mutación puntual, ya sea sin sentido (aquellas que introducen un codón de terminación y dan lugar a proteínas truncadas) o de sentido erróneo (aquellas en las que el cambio de un sólo nucleótido conduce a la sustitución del amino ácido). La mayoría de los pacientes heterocigotos compuestos presenta el cuadro clínico típico de AF. Son excepciones las mutaciones de sentido erróneo D122Y y G130V, que se han asociado a las formas atípicas de la ataxia de Friedreich, como aquellas con reflejos conservados (FARR), sin disartria o con ataxia moderada y progresión lenta, pero no con la variante de inicio tardío. Se sugiere que ambas mutaciones se localizan en un mismo dominio funcional de la frataxina, dando lugar a manifestaciones similares<sup>6</sup>. Una hipótesis para explicar la baja frecuencia de mutaciones puntuales y la ausencia de homocigotos para esta variante, es que da lugar a cuadros muy severos o letales; de hecho, los ratones homocigotos para mutaciones sin sentido y los ratones *knock-out* (a los cuales se les han eliminado ambos alelos del gen en estudio) no sobreviven más allá del periodo embrionario<sup>7</sup>.

### *Fisiopatología*

La mutación clásica de AF resulta en haploinsuficiencia. El trinucleótido expandido disminuye la transcripción al inducir una estructura de triple hélice en un segmento del ADN, en el que una cadena con-

tiene exclusivamente purinas y la otra pirimidinas; mientras más grande es el expandido, mayor es la inhibición sobre la transcripción y, por tanto, sobre la cantidad de proteína sintetizada<sup>16,17,23-26</sup>. Modelos biológicos, como *saccharomyces cerevisiae*, han permitido crear la hipótesis sobre la función de la frataxina al observar que el gen homólogo está involucrado en el metabolismo de hierro. Los niveles bajos de proteína inducen altas concentraciones de hierro en la mitocondria y condicionan alteraciones en las funciones respiratorias de la misma. De manera más exacta, las altas concentraciones de hierro en la mitocondria originan radicales hidroxilos que dañan a los lípidos, a las proteínas y al genoma mitocondrial. El gen homólogo en la levadura de cerveza (*Yfh1p*) demostró ser un regulador de intercambio de hierro en la membrana mitocondrial<sup>26,27</sup>. Recién se ha encontrado interacción entre la frataxina humana y las subunidades del complejo succinato deshidrogenasa lo que sugiere que la frataxina también puede tener un papel importante en la cadena de transporte de electrones mitocondrial<sup>28</sup>. Aún no se ha establecido la razón por la que la enfermedad afecta primordialmente al sistema nervioso y al corazón, pero se sabe que en estos tejidos hay mayor expresión de frataxina. Lo que tampoco se ha podido explicar es porqué otros tejidos en los que hay gran número de mitocondrias no manifiestan la enfermedad<sup>27</sup>. Se ha postulado que la expresión de frataxina y su inducción de enfermedad en un tejido no está relacionada únicamente con la cantidad de mitocondrias o la actividad celular del hierro en ese tejido, sino más bien con tejidos celulares altamente diferenciados, en los que el reemplazo de las células enfermas no puede llevarse a cabo<sup>23</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Las ataxias de inicio temprano tienen una fisiopatología variada y dado que esto implica diferencias en el tratamiento y el pronóstico, debe realizarse el diagnóstico etiológico lo más pronto posible. Los criterios de Harding<sup>9,29</sup>, que se observan en la tabla 1, son útiles para realizar el diagnóstico en población caucásica, pero en otras poblaciones los cuadros atípicos son frecuentes y se ha sospechado heterogeneidad génica, por lo cual se requiere de estudios de laboratorio y gabinete como soporte diagnóstico.

### Elementos diagnósticos

#### 1. Estudios de imagen

Los estudios de imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son útiles para determinar el estado del caso según el grado de atrofia de las estructuras. Debe considerarse que, dependiendo la edad del paciente, es posible que los estudios de imagen muestren resultados normales y que será en etapas más tardías de la enfermedad cuando se haga más evidente la atrofia progresiva principalmente del tallo y médula cervical<sup>7</sup>. En casi todos los pacientes puede observarse atrofia de los cordones laterales y posteriores de la columna en la porción cervical, así como disminución de la perfusión en los estudios por emisión de positrones (SPECT)<sup>7,30</sup>. No obstante, en algunos casos en los que la ataxia ha tenido un inicio muy temprano, dichos estudios son útiles para descartar una agenesia del cerebelo (síndrome de Joubert) o algún otro tipo de malformaciones, como por ejemplo las vasculares<sup>31</sup>; al mismo tiempo que permiten descartar la presencia de tumores en la fosa posterior. La serie ósea permite evidenciar deformidades óseas de inicio temprano. Por lo menos 85% de los pacientes con AF presenta escoliosis, la cual puede comprometer seriamente la ventilación, en especial en los casos más graves o aquellos con inicio prepuberal. Los pacientes con AF pueden presentar también pie cavo y/o equinovaro, aunque hay que tener en mente que dichas deformaciones óseas también acompañan a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que es diagnóstico diferencial de esta ataxia<sup>6</sup>.

La ecocardiografía puede demostrar la presencia de hipertrofia concéntrica o de hipertrofia septal, así como de alteraciones en la función diastólica del corazón; complicaciones no neurológicas que se encuentran con frecuencia, sobre todo cuando la AF tuvo un inicio muy temprano, y que pueden poner en peligro la vida del paciente<sup>6,7,30</sup>.

#### 2. Electrofisiología

En la mayoría de los casos, la AF se acompaña de una neuropatía axonal sensitiva<sup>6,30</sup>. Los hallazgos más frecuentes en las pruebas motoras de potenciales evocados son tiempos de conducción central prolongados, los cuales en los casos atípicos de AF pueden encontrarse dentro de los límites normales. Por otro lado, el tiempo de conducción periférico en la mayoría de los casos es normal<sup>6,7,30</sup>. Las alteraciones encontradas en este tipo de estudios son otro elemento para establecer el diagnóstico diferencial con otras neuropatías como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. La presencia de alteraciones electrocardiográficas es frecuente en los pacientes con ataxia de

Friedreich, típicamente se describen alteraciones en la conducción (arritmias), inversión de la onda T y signos de hipertrofia ventricular<sup>6,7,30</sup>. Estas son causas importantes de morbi-mortalidad, de ahí la importancia de un seguimiento apropiado. Debe tomarse en cuenta que un estudio electrocardiográfico normal al momento del diagnóstico no descarta anomalías en etapas posteriores, ya que en la mayoría de los casos las alteraciones se manifiestan mucho tiempo después del diagnóstico, alternando inclusive con patrones electrocardiográficos normales, lo que sin duda influye en el subdiagnóstico de esta asociación<sup>7</sup>.

### 3. Pruebas de laboratorio

La diabetes *mellitus* es otra asociación frecuente en los casos avanzados de AF, a pesar de que en muchos sólo se evidencia intolerancia a la glucosa<sup>6</sup>. Deben realizarse mediciones periódicas de la glucemia y/o prueba de tolerancia a la glucosa para el diagnóstico y tratamiento oportunos.

### 4. Evaluación neuropsiquiátrica

La función cognoscitiva del cerebelo ha sido objeto de estudios exhaustivos en los últimos tiempos. La descripción de un síndrome cognoscitivo-afectivo cerebeloso en pacientes con lesiones vasculares o tumorales de la fosa posterior y las alteraciones conductuales y del desarrollo en niños con síndrome de Joubert agenesia de cerebelo, es prueba suficiente del papel cognoscitivo que tiene el cerebelo<sup>31-40</sup>. La hipótesis sobre la función motora del cerebelo fue descrita a mediados del siglo XIX y detallada durante la Primera Guerra Mundial por Gordon Holmes al estudiar soldados con lesiones de fosa posterior<sup>41</sup>, pero ha sido durante los últimos quince años cuando más se han estudiado estas teorías. Ivry y Keele observaron en 1989, que los pacientes con lesiones cerebelosas no pueden determinar exactamente la duración de un sonido o el tiempo entre dos sonidos diferentes<sup>41</sup>. Por otro lado, Fiez, *et al* demostraron que este tipo de pacientes también tienen dificultades en aspectos lingüísticos: al presentarles un objeto requieren mayor tiempo para expresar un verbo relacionado con el objeto que una descripción del mismo<sup>42</sup>. Se ha comprobado también que los pacientes con atrofia cerebelosa tienen dificultad para percibir la presencia, velocidad y dirección del movimiento, así como para discriminar palabras homófonas<sup>41</sup>. Schmahmann, *et al* postulan que las funciones del cerebelo van más allá de la percepción a través de los sentidos, al reportar dificultad en la modulación de las emociones en pa-

cientes con trastornos cerebelosos<sup>36,37,41</sup>. Grafman, *et al* demostraron que los pacientes con este tipo de padecimientos presentaron dificultades en la planeación y realización del proceso involucrado en el problema de las Torres de Hanoi, la cual implica cálculo, estrategia y lógica<sup>43</sup>. Este "juego" fue inventado por Edward Lucas en 1883 y consiste en transferir una torre de ocho discos a cualesquiera de las otras dos clavijas presentes, con la condición de usar el menor número de movimientos posibles, mover un disco cada vez y no colocar un disco sobre otro más pequeño<sup>44</sup>. Los estudios de neuroimagen permiten discriminar entre los papeles motor y sensitivo del cerebelo, demostrando que éste último es más importante que el primero<sup>41</sup>. El papel del cerebelo en las funciones mentales superiores aún no está del todo claro; la fisiopatología de los trastornos permitirá no sólo diseñar tratamientos, sino también comprender mejor la función del cerebelo. En series de pacientes con AF se ha demostrado que las hipótesis que postulan que hay una alteración en la velocidad para procesar la información, así como en el rendimiento en la prueba de interferencia de Stroop, son ciertas; pero no se encontró impedimento en las funciones ejecutivas o en otras pruebas sensibles a lesiones de la corteza prefrontal<sup>32,40</sup>. En contraste con otras enfermedades neurodegenerativas, principalmente aquellas con alteraciones subcorticales, en la serie de 15 pacientes de White, no se encontraron pacientes que cubrieran los criterios para depresión del DSM-IV o para la escala de Hamilton<sup>40</sup>. Debe entonces considerarse que las pruebas neuropsicológicas permiten cuantificar el deterioro cognoscitivo de un paciente, siempre y cuando las escalas usadas se ajusten a la discapacidad motora de los pacientes. Por otro lado, la evaluación psiquiátrica continua permitirá establecer diagnósticos y tratamientos oportunos en caso de presentarse depresión, ansiedad u otros problemas psiquiátricos que puedan alterar la respuesta del paciente al tratamiento o su desempeño social.

### Diagnósticos diferenciales

En la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas, la edad de inicio es un factor importante para realizar el diagnóstico y descartar otras posibilidades. Aunque para la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas por expansión de tripletes ya está disponible el diagnóstico molecular, éste sólo se realiza después de la evaluación clínica. Al presentarse los primeros síntomas de la enfermedad, cuando aún el cuadro clínico no es florido y el paciente es un niño, pueden considerarse entre los diagnósticos diferenciales a la ataxia telangiectasia, síndrome de Joubert,

citopatías mitocondriales, adrenoleucodistrofia y algunas enfermedades por atesoramiento lisosomal. Si la edad de inicio es en la adolescencia, pueden considerarse enfermedad de Refsum, Charcot-Marie-Tooth o ataxias autosómicas dominantes de inicio temprano e inclusive deficiencia de vitamina E<sup>6</sup>. La exploración física, los antecedentes y algunas pruebas de laboratorio, permiten descartar cada una de las ataxias antes mencionadas, aunque debe confirmarse mediante pruebas moleculares siempre que sea posible. Tomando en cuenta la dificultad diagnóstica de las ataxias recesivas de inicio temprano proponemos un algoritmo que se representa en la figura 1. El algoritmo sugerido sólo contempla algunos de los diagnósticos diferenciales y los agrupa en conjuntos clínicos; una lista más extensa de otras enfermedades con ataxia y patrón de herencia no dominante se resumen en la tabla 2.

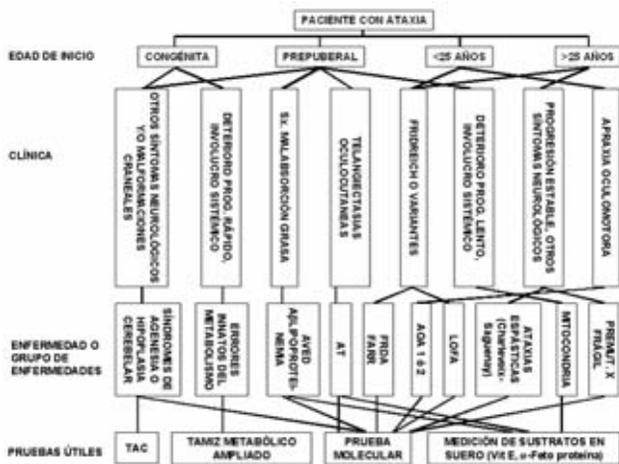


Figura 1. Algoritmo sugerido para el diagnóstico de ataxias recesivas y esporádicas.

### Otras ataxias recesivas

#### 1. Ataxia telangiectasia

La ataxia telangiectasia (AT) es la segunda causa más frecuente de ataxia de inicio temprano. Se encuentra en todos los grupos étnicos, en especial con frecuencia más alta en aquellos con mayor consanguinidad<sup>45</sup>, y la asociación de las mutaciones en su gen causal (*ATM*) (por sus siglas en inglés, *Ataxia Telangiectasia Mutated*) con diversos tipos de cáncer, la han hecho una de las ataxias más estudiadas. Esta enfermedad, también llamada síndrome de Louis-Bar, se considera un síndrome de inestabilidad cromosómica, ya que da lugar a aberraciones cromosómicas por defectos en los mecanismos de reparación del

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las ataxias recesivas, ligadas a "X" y esporádicas.

EDAD DE INICIO/ TIPO DE HERENCIA	ESPORÁDICA	RECESIVA	LIGADO AL X
CONGENITA	Síndrome de Gillespie Disgenesia cerebral y aprosencefalia Displasia cerebelar/germinodérmica	Síndrome de Joubert 3 Agnesia cerebelosa y pancreática Hipoplasia cerebelosa con paladar hendido y lisencefalia familiar Hipoplasia cerebelosa con lisencefalia familiar Hipoplasia pontocerebelosa con atrofia cerebral progresiva (PCH2) Hipoplasia pontocerebelosa con microcefalia progresiva (CLAM)	Ataxia congénita ligada al X 1 Ataxia congénita ligada al X 2 Ataxia congénita con retraso mental profundo Síndrome Hoyer-Haaland-Hreidarsson
PREESCOLAR	Síndrome de COACH	Enfermedad de Salla Ataxia con parálisis de la mirada ascendente Síndrome de Joubert 1 Síndrome de Joubert 2 (cerebelo-oculo-renal) Parálisis cerebral atáxica Síndrome de Behr Ataxia cerebelosa 1 (CLA1, CPD III) Ataxia cerebelosa 3 (CLA 3) Ataxia telangiectasia Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (IOSCA)	Síndrome ataxia-sordera Ataxia espinocerebelosa con anemia sideroblástica (XLSA/A) Síndrome de Arts
ESCOLAR	Síndrome de Dandy-Walker	AVED Abetalipoproteinemia Ataxia espinocerebelosa de inicio en la infancia Marinesco-Sjögren Espástica de Charlevoix-Sagueneay Ataxia de Cayman Ataxia cerebelosa de inicio temprano y reflejos conservados (FOCA) Ataxia cerebelosa de inicio en la infancia Ataxia con apraxia oculomotora 1 (AOA1) Ataxia espinocerebelosa con sordera y ceguera Leucoencefalopatía Ataxia con déficit muscular de coenzima Q10 Ataxia espástica de Portneuf Síndrome de Karak	
<25 AÑOS		Ataxia de Friedreich Mioclonía Báltica (Unverricht-Lundborg) Ataxia con apraxia oculomotora 2 (AOA2) Ataxia espinocerebelosa con movimientos oculares lentos (SDSEM)	
>25 AÑOS	Desorden Cerebroparenquimial II (CPD II) Disinergia cerebral mioclonía (CPD IV)	Ataxia con neuropatía motora y parálisis abductora laríngea Ataxia de inicio adulto y lesiones bilabiales Ataxia con distrofia macular en ojo de toro Ataxia espinocerebelosa con intrusiones sacádicas (SCASI)	Ataxia con temblor en premutaciones de X frágil

ADN. El gen *ATM* codifica para una proteína de 3,056 aminoácidos con actividad de proteína cinasa que interviene en la regulación del ciclo celular actuando como sensor de daño al ADN<sup>46</sup>. Se han descrito más de 270 mutaciones deletéreas, la mayoría de las cuales dan lugar a codones de terminación, por tanto, a proteínas truncadas. Algunas mutaciones de sentido erróneo se asocian a leucemia prolinfocítica de células T<sup>47</sup>. Pero, la búsqueda de mutaciones se ha convertido en un campo olvidado, las investigaciones actuales tratan delinear la relación de *ATM* con otras proteínas del ciclo celular, como por ejemplo, *BRCA1* y *p53*. Se sabe que *ATM* interviene directa o indirectamente en la fosforilación en promedio de 30 sustratos, todos los cuales actúan en el ciclo celular y la mayoría tienen función de regulación y revisión del mismo. Estas investigaciones han expuesto una relación más precisa entre *ATM* y cáncer de mama. También se ha generado una teoría sobre la neurodegeneración que ocurre en *ATM*, considerando que las células posmitóticas son en especial vulnerables al daño de DNA en estos pacientes<sup>48</sup>. El cuadro clínico de *ATM* difiere de la ataxia de Friedreich sobre todo en la edad de inicio, que es más temprano en la primera. Aunque las características clínicas varían entre las familias afectadas, las principales son: ataxia progresiva de la marcha y truncal con edad de inicio entre uno y tres años de edad; disartria progresiva, apraxia oculomo-

tora y telangiectasias oculocutáneas, las cuales pueden ser uno de los primeros datos, pero antes de los seis años son inconstantes;  $\alpha$ -feto proteína elevada, inmunodeficiencia celular, manifestada por infecciones repetidas; susceptibilidad al cáncer, translocaciones recíprocas casi exclusivamente entre los cromosomas 7 y 14 e hipersensibilidad a radiación ionizante, lo que contraindica el uso de radioterapia en el tratamiento de los tumores. Los cánceres más frecuentes asociados a AT son leucemias y linfomas, aunque no es raro encontrar un tumor sólido en cualquier tipo de tejido. Entre otros hallazgos se encuentran también retraso y alteraciones endocrinas con subsecuente alteración en la espermatogénesis y ovulación. El diagnóstico molecular no se realiza de manera rutinaria en virtud de ser caro y laborioso por el gran tamaño del gen y la gran variedad de mutaciones asociadas<sup>47,49,50</sup>. El diagnóstico de AT se realiza con base en la sospecha clínica y diversas pruebas de laboratorio indirectas. Se debe solicitar análisis de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas con radiación gama o fármacos radiomiméticos (por ejemplo, mitomicina C), las cuales serán significativamente más frecuentes que en controles. Asimismo, se deben solicitar determinaciones de  $\alpha$ -feto proteína y antígeno carcinoembrionario, que suelen estar elevados, y determinación de inmunoglobulinas A, E y G2 que están disminuidas, en contraposición con el aumento de IgM<sup>47,49</sup>. Se ha descrito que al menos 38% de los pacientes con AT desarrollan una neoplasia durante su corta vida y, como ya se ha mencionado, la mayoría corresponden a leucemias o linfomas. Cuando se presenta a edades tempranas, la leucemia linfocítica aguda es más común que sea de células T; mientras que el origen pre-B es más común en los preescolares. En pacientes mayores se identifica con más frecuencia una leucemia prolinfocítica de células T. Sin embargo, jamás debe perderse de vista que los individuos heterocigotos para la mutación de *ATM*, es decir, portadores, también son más susceptibles a cáncer que el resto de la población. Se ha calculado que el riesgo de cáncer de mama en las madres de pacientes con AT es cinco veces mayor al resto de la población<sup>49,52</sup>. Lo anterior obliga a ofrecer a las madres de estos pacientes un programa de seguimiento estrecho y detección oportuna de cáncer de mama lo que evidencia el compromiso del equipo médico a advertir a la madre, educarla para la autoexploración y recomendarle la realización de una mamografía, al menos, anual. Se ha descrito un polimorfismo en el gen *ATM* IVS62+60G>A que mostró asociación con riesgo para desarrollar cáncer de pulmón. Los individuos con el alelo **A** mostraron más

riesgo de presentar esta neoplasia que las personas con el alelo **G**, por lo que se sugiere que tanto polimorfismos como haplotipos en este gen pueden tener un papel importante en el riesgo de presentar cáncer pulmonar<sup>53</sup>. Como para la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas, aún no se dispone de un tratamiento exitoso; medicamentos como el mioinositol, N-acetilcisteína y L-dopa han sido utilizados para el alivio sintomático aunque con resultados poco atractivos. Asimismo, el uso de antioxidantes ha sido punto de discusión tanto para AT como para otras enfermedades neurodegenerativas y mitocondriopatías. En este caso, el fundamento supone que las células de AT se encuentran siempre en un estrés oxidativo aumentado; además de que sustratos como coenzima Q10 y ácido  $\alpha$ -lipóico minimizan la inestabilidad cromosómica<sup>47,54</sup>.

## 2. Ataxia con deficiencia de vitamina E

Existen dos causas hereditarias de deficiencia de vitamina E, de las cuales la ataxia con déficit selectivo de vitamina E (AVED) produce un cuadro clínicamente indistinguible de AF, excepto claro está en que los niveles de vitamina E se encuentran disminuidos o indetectables. Debe reconocerse también que las formas adquiridas de déficit de vitamina E se acompañan por lo general, aunque no indispensable de un síndrome de mala absorción intestinal<sup>6</sup>. Este síndrome de mala absorción puede ser la causa de la deficiencia de vitamina E en el caso de la enfermedad celíaca, el síndrome de intestino corto, la fibrosis quística, y la enfermedad colestásica del hígado, por mencionar algunos ejemplos que pueden cursar con ataxia secundaria. La otra causa hereditaria de déficit de vitamina E, la abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen-Kornzweig, se acompaña también de mala absorción, principalmente de grasas. La diferencia clínica entre ambas causas hereditarias de déficit de vitamina E, es consecuencia directa de los tipos de mutación de cada una<sup>47</sup>. En la AVED, la mutación altera la estructura de la proteína transportadora de  $\alpha$ -tocoferol, impidiendo que ésta incorpore a su sustrato en lipoproteínas<sup>6,47</sup>, mientras que en la abetalipoproteinemia, la mutación altera la estructura de la proteína transportadora de triglicéridos, originando mala absorción de vitamina E y ausencia de proteínas contenedoras de apolipoproteína B como son los quilomicrones, LDL y VLDL<sup>6,47</sup>. La retinopatía, la concentración de colesterol en suero y la presencia de acantocitos en tejido periférico pueden ayudarnos a diferenciar la abetalipoproteinemia. Sin embargo, aún considerando que estas diferencias clínicas nos presuman un diag-

nóstico, debe considerarse que ambos padecimientos son sumamente raros y que hay que pensar en las formas adquiridas de déficit de vitamina E como diagnósticos más frecuentes, los cuales también pueden tener signos neurológicos similares, como ataxia de la marcha y retinopatía<sup>47</sup>. En resumen, el diagnóstico de AVED se presume en principio por el déficit en suero de vitamina E (valores <1mg/l; con marco de referencia entre 6-15mg/l) y la confirmación se realiza al encontrar mutaciones hasta ahora se han descrito 15 diferentes en el gen  $\alpha$ -TTP localizado en 8q13. La frecuencia de esta enfermedad en el norte de África se aproxima a la de AF en Europa, convirtiéndola en una preocupación importante; en contraposición, el diagnóstico oportuno de una ataxia secundaria al déficit de vitamina E y su administración exógena, previene la severidad de los cuadros<sup>6,47,55-58</sup>.

### 3. Ataxia con apraxia oculomotora (tipos 1 y 2)

En principio, la ataxia con apraxia oculomotora (AOA) fue descrita como una variante de la ataxia de Friedreich, ya que compartían características clínicas, como la edad de inicio antes de los 25 años, la neuropatía periférica, la atrofia cerebelosa y la ataxia; no obstante, las pruebas bioquímicas mostraban hipoalbuminemia e hipertrigliceridemia en la AOA y no se encontraron casos con cardiomiopatía. Otras características propias de la AOA son los movimientos involuntarios de tipo coreico que sólo en casos excepcionales se describen en la AF, y apraxia oculomotora, la cual fue encontrada de manera inconstante y principalmente en pacientes con evolución prolongada<sup>59</sup>. La apraxia oculomotora fue descrita en 1953 por Cogan como una incapacidad para iniciar sacadas horizontales con la cabeza fija, lo que significa que para que el movimiento de los ojos sea posible, debe rotarse la cabeza<sup>60</sup>. Sin embargo, la alteración característica de AOA1 se refiere a la incapacidad para coordinar los movimientos de ojos y cabeza al seguir un objeto en dirección horizontal; en donde la cabeza alcanza el objeto antes que los ojos<sup>60</sup>. En la actualidad, la AOA es considerada no sólo una entidad clínica total independiente de AF, sino que inclusive ya se han descrito variantes genéticas; en realidad, las descripciones más detalladas la acercan más a AT que a AF<sup>59</sup>. La primera variante descrita se conoce como AOA1, o bien, ataxia con apraxia oculomotora e hipoalbuminemia de inicio temprano. En un inicio fue descrita en familias japonesas, en las que además de las características involucradas en el nombre se describía neuropatía, retraso mental e hipercolesterolemia en la

mayoría de los pacientes. La batería de pruebas realizada a los pacientes identificados como AOA1, mostró alteraciones similares para otras enfermedades neurodegenerativas. En las pruebas neuropsicológicas se encontró déficit cognoscitivo y alteraciones de memoria, en esencia del mismo modo fueron hallazgos constantes la atrofia cerebelosa, la hipoalbuminemia que se observó en 83% de los casos y la hipercolesterolemia<sup>60</sup>. En un inicio la descripción de la enfermedad fue exclusivamente en japoneses y se realizaron entre 1971 y 2000, pero no fue hasta 2001 cuando se describió una familia no japonesa con fenotipo similar. La descripción de esta familia en Portugal permitió la localización del *locus* responsable en 9p13<sup>60,61</sup>. Simultáneamente fueron identificadas las mutaciones del gen *APTX* en las familias de Japón y Portugal; dicho gen codifica para una proteína de dominio tipo ligador de nucleótidos de histidina trivalente (*Hint* por sus siglas en inglés *Histidine triad nucleotide-binding protein*) a la que se denominó aprataxina. Las características de esta proteína son similares a las de la polinucleótido cinasa-3'-fosfatasa, lo que sugiere que podría estar involucrada en la reparación del ADN de cadena sencilla<sup>60,61</sup>. La aprataxina contiene dominios homólogos a proteínas implicadas en la señalización y reparación de daño al ADN. Las células de pacientes con AOA1 se caracterizan por una sensibilidad aumentada a los agentes que causan rupturas de cadena sencilla en el ADN, sugiriendo que participa en la reparación de las mismas. Se ha demostrado que la aprataxina interacciona con proteínas de reparación como *PARP-1*, *XRCC1* y p53<sup>61</sup>. La segunda variante (AOA2) fue inicialmente descrita en familias japonesas y pakistaníes con fenotipo similar al de AOA1, pero con elevación de  $\alpha$ -feto proteína y ligamiento a 9q34<sup>60</sup>. El cuadro clínico, constante en todos los pacientes, consiste en inicio durante la adolescencia de ataxia progresiva de la marcha, disartria y alteraciones en la sensibilidad de vibración. Después, se agrega amiotrofia y abolición total de los reflejos osteotendinosos lo que la sitúa clínicamente cerca de AF. La elevación de la  $\alpha$ -feto proteína puede ser un marcador, pero debe recordarse que en otros tipos de ataxia también se está elevada. Así mismo, la apraxia oculomotora no esta presente en todos los pacientes<sup>62</sup>. El gen implicado en AOA2 fue recientemente identificado y denominado *SETX*, cuyo producto proteico es la senataxina; hasta la fecha, se han descrito cuatro mutaciones distintas, dos de las cuales son de sentido erróneo<sup>62</sup>.

#### 4. Ataxia espástica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Descrita originalmente en la zona de Charlevoix-Saguenay en Québec, esta enfermedad está causada por una mutación en el gen *SACS* (por sus siglas en inglés, *Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay*) localizado en el cromosoma 13, que codifica para una proteína denominada saccina, de 3 829 aminoácidos, la cual se presume que ejerce la función de proteína de plegamiento mediada por chaperoninas<sup>47,63,66</sup>. En esta región de Québec se ha encontrado un efecto fundador al demostrar la delección homocigota de una sola base en la mayoría de los casos<sup>64</sup>, y se ha determinado la frecuencia de portador en uno de cada 22 habitantes<sup>65</sup>. Las características que la definen son ataxia de inicio temprano, espasticidad, alteraciones esqueléticas de los pies debido a neuropatía motora, disartria, fibras hipermielinadas retinianas, y prolapso de la válvula mitral<sup>47,64,65,67</sup>. La resonancia magnética muestra con frecuencia atrofia de la parte superior del vermis del cerebelo<sup>64,66</sup>; mientras que histológicamente se observa pérdida de las células de Purkinje<sup>65,66</sup>. El ligamiento de una familia de Túnez con ataxia espástica a la misma zona del cromosoma 13, hace pensar en heterogeneidad alélica<sup>47</sup>. De hecho, a la fecha se han descrito al menos 16 mutaciones diferentes, que incluyen delecciones, mutaciones sin sentido y mutaciones de sentido erróneo, en países tan diversos como Italia, Japón, Túnez y Turquía; algunos de los pacientes con espasticidad y otros sin ella<sup>63</sup>. Se ha podido realizar una correlación genotipo-fenotipo en el caso de mutaciones que generan proteínas truncadas, lo que con seguridad en un futuro permitirá delimitar los dominios funcionales de esta proteína<sup>67</sup>.

#### 5. Síndrome temblor-ataxia en premutaciones de X frágil (FXTAS)

El síndrome de X frágil es la causa más frecuente de retraso mental hereditario, está causado por una expansión >200 repetidos de un trinucleótido CGG en el gen *FMR1* (por sus siglas en inglés: *Fragile X Mental Retardation*)<sup>68</sup>. Como ocurre en la mayoría de las enfermedades de expansión de microsatélites, el tamaño del repetido se asocia con diversas características, que pueden resumirse del siguiente modo: **a.** El rango normal de repetidos CGG en el gen *FMR1* es de 5-40. **b.** Alelos intermedios, que contienen entre 41 y 58 repetidos, y que no se asocian a la enfermedad pero si a una inestabilidad mínima durante su transmisión. **c.** Premutaciones: se consideran de 59 a 200 repetidos CGG. No dan lugar al síndrome de retraso

mental asociado a X frágil, pero si al síndrome de FXTAS y de falla ovárica prematura<sup>69,70</sup>. **d.** Mutaciones completas son aquellas con más de 200 repetidos y que causan el síndrome clásico de X frágil. Antes de la descripción de FXTAS, ya se habían asociado diversas características con premutaciones, es decir, entre 55 y 200 repetidos CGG<sup>68,70</sup> tales como alteraciones emocionales en al menos 25% de los varones portadores, y falla ovárica prematura en el 20% de las portadoras<sup>68,70</sup>.

El síndrome descrito en este apartado consiste en temblor de intención, ataxia de la marcha, parkinsonismo y disfunción autonómica; se acompaña también de alteraciones cognoscitivas y conductuales progresivas; sorprendentemente de un inicio tardío (mayor a 50 años) de la enfermedad<sup>68,70</sup>. La progresión de la enfermedad es muy variable, de los 64 varones estudiados algunos permanecen estables durante décadas, mientras que otros desarrollan demencia (20%) entre cinco y ocho años después del diagnóstico<sup>70</sup>. En su inicio este síndrome fue descrito sólo en varones, pero estudios posteriores han descrito a cinco pacientes femeninos con un cuadro clínico similar, a excepción de la demencia<sup>71</sup>. En la imagen de resonancia magnética se observa una hiperintensidad de la sustancia blanca de los pedúnculos cerebelosos medios en la secuencia T2. Los hallazgos anatomopatológicos más importantes son las inclusiones intranucleares positivas a ubicuitina encontradas en neuronas y astrocitos con amplia distribución en el cerebro<sup>69</sup>. Se ha encontrado una asociación entre el número de repetidos CGG y el número de inclusiones intranucleares tanto en neuronas como en astrocitos, indicando que el número de repetidos CGG puede ser un factor predictivo importante de la alteración neurológica en varones tanto clínicamente (edad de fallecimiento) como neuropatológicamente (número de inclusiones)<sup>68,72,73</sup>. Se ha propuesto que FXTAS tiene una fisiopatología muy distinta a la del síndrome de X frágil, donde la mutación completa (>200 repetidos CGG) silencia en forma completa al gen *FMR1*; proponiéndose en este caso un mecanismo de ganancia de función secundario a mayores niveles del ARNm de *FMR1*, similar a lo que ocurre en la distrofia miotónica quizás en SCA8 y SCA10<sup>68,69,74</sup>. La descripción de FXTAS ha cambiado el abordaje de una familia con X frágil, ya que todos los familiares en riesgo de portar una premutación deberán estudiarse y ofrecerles asesoramiento genético considerándose la posibilidad de enfermar después<sup>70</sup>.

#### 6. Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (IOSCA)

Es un padecimiento neurodegenerativo de inicio infantil severo. Se manifiesta entre los 9 a 18 meses de edad con ataxia, atetosis, hipotonía muscular, pérdida de reflejos y en estadios posteriores hipoacusia, oftalmoplegia, atrofia óptica, e hipogonadismo primario de tipo hipergonadotrófico en mujeres. La causa de la muerte prematura se debe con frecuencia a convulsiones prolongadas, y se describió en familias finlandesas. Desde el punto de vista morfológico se caracteriza por una neuropatía axonal, atrofia progresiva del cerebelo, tallo cerebral y médula espinal. El gen responsable del padecimiento es PEO1 (por sus siglas en inglés, *Progressive External Ophthalmoplegia 1*) y se localiza en 10q24. Recién se encontraron mutaciones puntuales en este gen que codifica para la proteína *twinkle*, una helicasa específica de ADN mitocondrial, así como para una variante rara de corte y empalme denominada *twinky*. El cuadro neurológico tan severo que se observa en IOSCA y que se debe a una sola sustitución de un aminoácido en *twinkle* y *twinky* sugiere que estas proteínas tienen un papel crucial en el mantenimiento o función de las subpoblaciones neurológicas específicamente afectadas<sup>75</sup>.

#### 7. Atrofia de sistemas múltiples (ASM)

El término atrofia de sistemas múltiples (ASM) fue acuñado en 1969 para englobar enfermedades como el síndrome de Shy-Drager, la hipotensión ortostática idiopática, la atrofia olivopontocerebelosa idiopática y la degeneración nigroestriada; después se encontró que todas estas entidades tenían inclusiones en el citoplasma de células gliales, lo cual no sucedía en otras enfermedades neurodegenerativas<sup>76-78</sup>. Pero fue hasta 1990 cuando se pudo determinar mediante inmunohistoquímica que tales inclusiones son de  $\alpha$ -sinucleína; proteína que se encuentra alterada en otras enfermedades como son la enfermedad de Parkinson y la demencia por cuerpos de Lewy<sup>76,78</sup>. La ASM se presenta por igual en hombres y mujeres, iniciando alrededor de la sexta década de la vida y con una sobre vida estimada entre seis y nueve años<sup>77</sup>. Asimismo, como otras enfermedades neurodegenerativas, la creación de un criterio diagnóstico ha representado un enorme problema, arrojando, por último, un complicado sistema en el que se incluye: **a.** Disfunción autonómica y urinaria (incontinencia e hipotensión ortostática); **b.** Parkinsonismo; **c.** Disfunción cerebelosa y **d.** Disfunción del tracto corticoespinal. La suma de signos clínicos de cada apartado da como resultado la

categoría de diagnóstico posible, probable y definitivo<sup>76</sup>. Debe considerarse que la presencia de datos, como edad de inicio menor a los 30 años, historia familiar positiva, enfermedades sistémicas o alteraciones metabólicas descartan el diagnóstico<sup>76</sup>. La epidemiología de esta enfermedad se ha comparado con otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington y diversas neuropatías motoras, estableciéndose la prevalencia entre 1.9 y 4.9 casos por 100 mil personas<sup>77</sup>. Y se ha mencionado una mediana de seis años como sobre vida<sup>78,79</sup>. Los estudios de gabinete para valorar la función cardiovascular y poner de manifiesto la hipotensión ortostática, como la electromiografía de esfínteres anal y vesical que pueden poner en evidencia alteraciones aún sin manifestación clínica y la resonancia magnética, en donde se observan con más frecuencia atrofia olivopontocerebelosa y del putamen, hiperintensidades en la zonas de puente y pedúnculos cerebelares, son indispensables para un diagnóstico adecuado<sup>76</sup>. Hasta la fecha el tratamiento es sólo sintomático y las perspectivas futuras, como para otras enfermedades neurodegenerativas, permanecen tan lejanas como la comprensión de la fisiopatología. Aunque en la actualidad se ha desarrollado un modelo animal que sobre expresa  $\alpha$ -sinucleína por el control de un promotor específico de oligodendrocitos, la relación clínica y terapéutica de este hallazgo no se ha dilucidado por completo<sup>77</sup>.

#### 8. Ataxia cerebelosa autosómico recesiva tipo 1 (ataxia de Beauce)

Recientemente, otra ataxia franco-canadiense fue descrita a partir de 26 familias de las regiones de Beauce y Bas-St. Laurent en la provincia de Québec<sup>80</sup>. Las características la describen como una ataxia cerebelosa de inicio tardío y progresión lenta que se acompaña con disartria; otras características constantes son: dismetría, hiperreflexia ocasional y alteraciones leves en las sacadas oculares y el seguimiento<sup>80</sup>. El estudio de ligamiento mapeo esta ataxia a la región 6q, identificando después al gen *SYNE1* como responsable de la enfermedad<sup>80</sup>. Dicho gen, posee 147 exones, se transcribe en un mRNA de 27,652kb y codifica una proteína enorme de 8,797 aminoácidos<sup>80</sup>. Hasta el momento, se han descrito 5 mutaciones diferentes tanto exónicas como intrónicas, todas las cuales conducen a una proteína trunca<sup>80</sup>. Al estudiar el producto proteico de *SYNE1*, se encontró gran expresión en células de Purkinje de la corteza cerebelosa y en neuronas de las olivas del tallo cerebral, células fuera del sistema nervioso -incluyendo las células gliales- no

muestran expresión de esta proteína<sup>80</sup>.

## CONCLUSIONES

El pronóstico para cualquier enfermedad neurodegenerativa siempre es reservado y tanto la AF como otras ataxias revisadas en este artículo, no son la excepción. Aun cuando para AF se ha evidenciado relación entre el tipo de mutación hallada y el cuadro clínico<sup>29</sup>, no es posible determinar el tiempo de evolución de la enfermedad, ni el grado de deterioro de un paciente antes de su muerte. Es evidente que, como en otras enfermedades neurodegenerativas, la edad de inicio ocupa un papel importante en el grado de deterioro al que el paciente puede llegar. De hecho, se ha mencionado que el manejo de las complicaciones asociadas antes de su aparición, puede prevenirlas<sup>5</sup>. La identificación del gen causal y las mutaciones de las ataxias revisadas son el primer paso para comprender la fisiopatología, lo que aún está muy lejos del desarrollo de modelos terapéuticos eficaces y más aún de medidas preventivas. El diagnóstico de un paciente con ataxia de inicio temprano debe ser cuidadoso, ya que la diversidad de padecimientos similares es muy amplia. Deben establecerse diagnósticos diferenciales tanto en aquellos pacientes con una historia familiar que tenga un patrón de herencia recesivo, como en los casos esporádicos. El algoritmo que proponemos facilita el diagnóstico clínico, sugiriendo cuál debe ser el estudio molecular confirmatorio.

## REFERENCIAS

- Di Donato S. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias II. Autosomal recessive ataxias. *Neurol Sci* 2001; 22: 219-28.
- Gómez M, Clark RM, Nath SK, Bhatti S, Sharma R, Alonso E, et al. Genetic admixture of European FRDA genes is the cause of Friedreich ataxia in the Mexican population. *Genomics* 2004; 84:779-84.
- Rasmussen A, Gomez M, Alonso ME, Bidichandani SI. Clinical and genetic heterogeneity of recessive ataxia in the Hispanic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1370-2.
- Alonso-Vilatela ME, Martínez-Ruano L, Mader C, Ochoa A, Yescas P, De Biase I, et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord* 2007; 22:1051-3.
- Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; 37: 1-8.
- Koenig M. Friedreich ataxia and AVED. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds: The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Pandolfo M. Friedreich's ataxia: clinical aspects and pathogenesis. *Sem Neurol* 1999; 19: 311-21.
- Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976;3:279-86.
- Harding AE. Friedreich's ataxia: A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnosis criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981;104:589-620.
- De Michele G, Filla A, Calvalcanti F, Di Maio L, Pianese L. Late onset Friedreich's disease: Clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 977-9.
- Klockgether T, Chamberlain S, Wullner U, Fetter M, Dittmann H, Petersen D, et al. Late onset Friedreich's ataxia. Molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1993; 50: 803-6.
- Palau F, De Michele G, Vilchez JJ, Pandolfo M, Monros E. Early onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes maps to Friedreich's ataxia locus on chromosome 9q. *Ann Neurol* 1995; 37: 359-62.
- Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intron GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423-7.
- Cossée M, Dürr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of heterozygotes. *Ann Neurol* 1999;45:200-6.
- Mukerji M, Choudhry S, Saleem Q, Padma MV, Maheshwari MC. Molecular analysis of Friedreich's ataxia locus in Indian population. *Acta Neurol Scand* 2000;102: 227-9.
- Patel PI, Isaya G. Friedreich ataxia: from GAA triplet-repeat expansion to frataxin deficiency. *Am J Hum Genet* 2001;69:15-24.
- Puccio H, Koenig M. Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet* 2000;9:887-892.
- Bidichandani SI, Ashizawa T. Friedreich ataxia. Gene Reviews: genetic disease online reviews at gene tests-gene clinics 2004. Copyright, University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org/>.
- Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997. 94:7452-7.
- Montermini L, Richter A, Morgan K, Justice CM, Castellotti B. Phenotypic variability in Friedreich ataxia: role of the associated GAA triplet repeat expansion. *Ann Neurol* 1997; 41: 675-682.
- Matsuyama Z, Izumi Y, Kameyama M, Kawakami H, Nakamura S. The effect of CAT trinucleotide interruptions on the age at onset of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1). *J Med Genet* 1999;36:546-8.
- Epplen C, Epplen JT, Frank G, Mitterski, Santos EJM, Schöls L. Differential stability of the (GAA)<sub>n</sub> tract in Friedreich ataxia gene. *Hum Genet* 1997; 99:834-6.
- Pandolfo M. Molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 1999; 56: 1201-8.
- Bidichandani SI, Ashizawa T, Patel PI. The GAA triplet-repeat expansion in Friedreich ataxia interferes with transcription and may be associated with an unusual DNA structure. *Am J Hum Genet* 1998; 62:111-21.
- Gibson TJ, Koonin EV, Musco G, Pastore A, Bork P. Friedreich's ataxia protein: phylogenetic evidence for mitochondrial dysfunction. *Trends Neurosci* 1996;19:465-58.
- Kaplan J. Friedreich's ataxia is a mitochondrial disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10948-9.
- Lodi R, Cooper JM, Bradley JL, Manners D, Styles P. Deficit of *in vivo* mitochondrial ATP production in patients with Friedreich ataxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11492-5.
- González Cabo P, Vazquez Manriquez RP, García Gimeno A, Sanz P, Palau F. Frataxin interacts functionally with mitochondrial electron transport chain proteins. *Hum Mol Genet* 2005;14:

- 2091-8.
29. McCabe DJH, Ryan F, Moore DP, McQuaid S, King MD, Kelly A, *et al.* Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansions without typical Friedreich's ataxia. *J Neurol* 2000; 247: 346-55.
30. Schöls L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C. Friedreich's ataxia: revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997; 120: 2131-40.
31. Holroyd S, Reiss AL, Bryan RN. Autistic features in Joubert syndrome: a genetic disorder with agenesis of the cerebellar vermis. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 287-94.
32. Botez-Marquard T, Botez MI. Cognitive behavior in hereditary degenerative ataxias. *Eur Neurol* 1993; 33: 351-7.
33. Chafetz MD, Friedman AL, Kevorkian CG, Levy JK. The cerebellum and cognitive function: implications for rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 1303-8.
34. Neau JP, Arroyo-Anllo E, Ingrand P, Gil R. Neuro-psychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 363-70.
35. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 2000; 123: 1051-61.
36. Schmahmann JD. Neuropsychological abnormalities in cerebellar syndromes: fact or fiction? *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 455-71.
37. Schmahmann JD, Sherman JC. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 433-40.
38. Steinlin M, Styger M, Boltshauser E. Cognitive impairments in patients with congenital nonprogressive cerebellar ataxia. *Neurology* 1999; 55: 966-73.
39. Vandeinse D, Homyak JE. Linguistic and cognitive deficits associated with cerebellar mutism. *Pediatr Rehabil* 1997; 1: 41-4.
40. White M, Lalonde R, Botez-Marquard T. Neuropsychologic and neuropsychiatric characteristics of patients with Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 222-6.
41. Bower JM, Parsons LM. Rethinking the "Lesser Brain". *Sci Am* 2003; 289: 50-7.
42. Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK, Raichle ME. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage: a single-case study. *Brain* 1992; 115: 155-78.
43. Grafman J, Litvan I, Massaquoi S. Cognitive planning in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 1992; 42: 1493-6.
44. Gardner M. The icosian game and the tower of Hanoi. En: Gardner M, ed. *Hexaflexagons and other mathematical diversions: the first scientific American book of puzzles and games*. Nueva York: Simon and Schuster; 1959.
45. Babaei M, Mitui M, Olson ER, Gatti RA. ATM haplotypes and associated mutations in Iranian patients with ataxia-telangiectasia: recurring homozygosity without a founder haplotype. *Hum Genet* 2005; 117: 101-6.
46. Kops GJPL, Weaver BAA, Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 773-85.
47. Paulson H, Ammache Z. Ataxia and hereditary disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 759-82.
48. Lavin MF, Delia D, Chessa L. ATM and the DNA damage response. Workshop on ataxia-telangiectasia and related syndromes. *EMBO reports* 2006; 7: 154-60.
49. Gatti RA. Ataxia-Telangiectasia. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Nueva York: McGraw-Hill; 2001; 705-32.
50. Boder E, Sedgwick RP. Ataxia-telangiectasia: A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 1958; 21: 526-54.
51. Swift A, Morell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1831-6.
52. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987; 316: 1289-94.
53. Kim JH, Kim H, Lee KY, Choe KH, Ryu JS, Sung SW, *et al.* Genetic polymorphism of Ataxia Telangiectasia mutated affect lung cancer risk. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1181-6.
54. Perlman SL. Treatment of ataxia-telangiectasia. En: Gatti RA, Painter RB, eds. *Ataxia-telangiectasia*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1993.
55. Burck U, Goebel HH, Kuhlendahl HD, Meier C, Goebel KM. Neuromyopathy and vitamin E deficiency in man. *Neuropediatrics* 1981; 12: 267-78.
56. Ben Hamida M, Belal S, Sirugo G, Ben Hamida C, Panaydes K, Ioannou P, *et al.* Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families. *Neurology* 1993; 42: 2179-83.
57. Dorflinger N, Linder C, Ouahchi K, Gyapay G, Weissnbach J, Le Paslier, *et al.* Ataxia with vitamin E deficiency: Refinement of genetic. Localization and analysis of linkage disequilibrium using new markers in 14 families. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1116-24.
58. Kayden HJ. The neurologic syndrome of vitamin E deficiency: A significant cause of ataxia. *Neurology* 1993; 43: 2167-9.
59. Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. *Neurology* 2002; 59: 590-5.
60. Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Péchoix S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, *et al.* Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003; 126: 2761-72.
61. Gueven N, Becherel OJ, Kijas AW, Chen P, Howe O, Rudolph JH. Aprataxin a novel protein that protects against genotoxic stress. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1081-93.
62. Duquette A, Roddier K, McNabb-Baltar J, Gosselin I, St-Denis A, Dicaire MJ, *et al.* Mutations in senataxin responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy. *Ann Neurol* 2005; 57: 408-14.
63. Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ando Y, Nakano I. A phenotype without spacity in saccin-related ataxia. *Neurology* 2005; 64: 2129-31.
64. Grieco GS, Malandrini A, Comanducci G, Leuzzi V, Valoppi M, Tessa A, *et al.* Novel SACS mutations in autosomal recessive spastic ataxia of Cherlevoix-Saguenay type. *Neurology* 2004; 62: 103-6.
65. Criscuolo C, Banfi S, Orio M, Gasparini P, Monticelli A, Scarano V, *et al.* A novel mutation in SACS gene in a family from Southern Italy. *Neurology* 2004; 62: 100-2.
66. Ogawa T, Takiyama Y, Sakoe K, Mori K, Namekawa M, Shimazaki H. Identification of SACS gene missense mutation in ARSACS. *Neurology* 2004; 62: 107-9.
67. Gomez CM. ARSACS goes global [editorial]. *Neurology* 2004; 62: 10-1.
68. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, *et al.* Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 869-78.
69. Saul RA, Tarleton JC. *FMR1* Related disorders. Gene reviews: genetic disease online reviews at gene tests-gene clinics 2005. Copyright, University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org/>.
70. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 805-16.

71. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, et al. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the *FMR1* permutation. *Am J Hum Genet* 2004; 74:1051-6.
72. Greco CM, Berman RF, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Trapp BD, et al. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 2006; 129: 243-55.
73. Iwashashi CK, Yasui DH, An HJ, Greco CM, Tassone F, Nannan K, et al. Protein composition of the intranuclear inclusions of FXTAS. *Brain* 2006; 129: 256-7.
74. Ranum LPW, Day JW. Pathogenic RNA repeats: an expanding role in genetic disease. *Trends in Genet* 2004; 20: 506-512.
75. Nikali K, Suomalainen A, Saharinen J, Kuokkanen M, Spelbrink JN, Lönnqvist T, et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. *Hum Mol Genet* 2005;14: 2981-90.
76. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3:93-103.
77. Bradbury J. Modelling in multiple system atrophy in mice. *Lancet Neurol* 2005; 4: 273.
78. Christine CW, Aminoff MJ. Clinical differentiation of Parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med* 2004; 117: 412-9.
79. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven system multiple atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48: 384-93.
80. Gros-Louis F, Dupré N, Dion P, Fox MA, Laurent S, Verrault S, Sanes JR, Bouchard JP, Rouleau GA. Mutations in *SYNE1* lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nat Genet* 2007; 39:81-5.