

# Taxonomía de las ataxias. Algoritmo de la falta de ritmo

Marie Catherine Boll Woehrlen <sup>1,4</sup>, Sarait Nadja Rodríguez Ibarra <sup>2</sup>, Adriana Ochoa <sup>3</sup>, Leticia Martínez Ruano <sup>3</sup>, Ulises Rodríguez Ortiz <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Clínica de ataxias y coreas

<sup>2</sup>MPSSI-UNAM

<sup>3</sup>Departamento de Neurogenética y Biología Molecular

<sup>4</sup>Correspondencia: Marie Catherine Boll Woehrlen Laboratorio de Investigación Clínica Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes sur 3877 Col. La Fama 12469 Ciudad de México. Email: bollneur@servidor.unam.mx

## Resumen

Las ataxias degenerativas consisten en un grupo heterogéneo de enfermedades que se dividen en una mayoría de entidades hereditarias y formas esporádicas. Con el afán de realizar un estudio exhaustivo y mejorar la calidad de atención de estos pacientes, hemos diseñado un nuevo protocolo clínico y de gabinetes que trata de caracterizar el padecimiento de cada paciente, contemplamos el seguimiento y los tratamientos. La recopilación de estos datos nos permitirá conocer con exactitud las entidades que se presentan en nuestro medio y elaborar el mejor algoritmo diagnóstico y de seguimiento para cada padecimiento. Presentamos aquí el análisis de 147 casos estudiados durante los dos últimos años con 85 casos de ataxias hereditarias, de las cuales las más frecuentes son dominantes: SCA2 (20%) seguidas de SCA3 (12.3%), y las recesivas de las cuales 6 casos de ataxia de Friedreich confirmada y un caso con diagnóstico molecular pendiente, y por último, un grupo importante de ataxias esporádicas, 62 casos, en el cual hemos individualizado síndromes "Friedreich-like" en adultos jóvenes y casos con muchos argumentos apuntando una mitocondriopatía. En personas de más de 40 años de edad predominan las atrofias de múltiples sistemas. Para diagnosticar estas entidades aplicamos el algoritmo presentado por primera vez en la Reunión Médico-Quirúrgica de diciembre 2014 y en esta publicación. Nuestro esfuerzo solamente está en su inicio y tenemos que coordinarlo con el grupo de genetistas y analizar en particular las ataxias esporádicas de inicio temprano aún no diagnosticadas. Esta serie refleja el estatus actual de las ataxias seguidas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). Pone en evidencia el requerimiento de una atención especial para estos pacientes, así como de estudios muy especializados, clínicos y de gabinete, para bien definir las entidades y no omitir las formas que tienen un tratamiento específico.

**Palabras clave:** Ataxias espinocerebelosas, SCA2, SCA3, ataxias esporádicas.

Aceptado: 3 febrero 2016

# Taxonomy of ataxias. Algorithm of the lack of rhythm.

---

## Abstract

---

Degenerative ataxias consist of a heterogeneous group of diseases that are divided into a majority of hereditary entities and also sporadic forms. In an effort to make a thorough study and to improve the quality of care of these patients, we have designed a new clinical protocol that attempts to characterize the condition of each patient, considering monitoring and future treatments. The collection of this data will allow us to ascertain the entities that occur in our environment and make the best algorithm. We present here an analysis of 147 cases studied during the last 2 years with 85 cases of hereditary ataxias, of which the most common are dominant: SCA2 (20%) followed by SCA3 (12.3%) and recessive of which 6 confirmed FA cases and 1 case with pending molecular diagnostic, and finally, an important group of sporadic ataxias (62 cases) in which we have individualized "Friedreich ataxia-like" syndromes in young adults and cases pointing out mitochondrial diseases while in subjects over age 40, multiple system atrophies predominate. To diagnose these entities we applied the algorithm first introduced in the Medical-Surgical Meeting in December 2014 and in this publication. Our effort is only starting and we have to coordinate with geneticists especially in the study of sporadic early-onset ataxias. This report reflects the current status of ataxias followed in the INNN-MVS. It highlights the requirement for special attention to these patients as well as highly specialized studies to better define these conditions and not to forget those with specific treatment.

---

**Key words:** *Spinocerebellar ataxias, SCA2, SCA3, sporadic ataxias.*

## Introducción

El término ataxia significa literalmente “falta de orden” y se emplea para nombrar el síndrome de incoordinación causado por las afectaciones del cerebelo y de sus conexiones aferentes y eferentes. Esta denominación también se utiliza en enfermedades específicas del sistema nervioso central en las cuales la ataxia progresiva consiste en la manifestación clínica principal. Las ataxias degenerativas representan en término de incidencia hospitalaria una tasa de 1.5 casos nuevos por mil revisiones anuales en la consulta externa del INNN, misma proporción que la calculada por los Drs. Coba y Otero hace 20 años<sup>1</sup>. Se trata de una gran cantidad de enfermedades con presentación muy heterogénea y que desde el siglo XIX, varios neuropatólogos y neurólogos han intentado clasificar hasta que Harding, a principios de los 80's presentó su nueva clasificación basada en criterios clínicos y genéticos, la cual no fue sólo adoptada mundialmente sino que también pavimentó el camino hasta el auge de los diagnósticos basados en nuevas tecnologías como la biología molecular<sup>2</sup>. Estos últimos 25 años han sido descritas más de 75 ataxias degenerativas, la mitad con el diagnóstico molecular de formas autosómicas dominantes pero también numerosas formas recesivas, la forma ligada al cromosoma X y por último formas esporádicas de las cuales el 30% de los casos con inicio en la edad adulta consisten en la ahora llamada atrofia de múltiples sistemas -tipo C<sup>3</sup>. El trabajo original que presentamos aquí es el informe del primer análisis de la serie del INNN, donde se aplica un protocolo estandarizado para la revisión clínica, neuroradiológica y otros estudios en estos casos de ataxias, con el propósito de conocer las entidades más frecuentes en nuestro medio y los elementos de mayor impacto para acertar el diagnóstico desde la primera revisión neurológica. El algoritmo actual distingue las formas dominantes de las recesivas y de las esporádicas y se modificará con los nuevos conocimientos, en especial los dos últimos grupos.

## Material y métodos

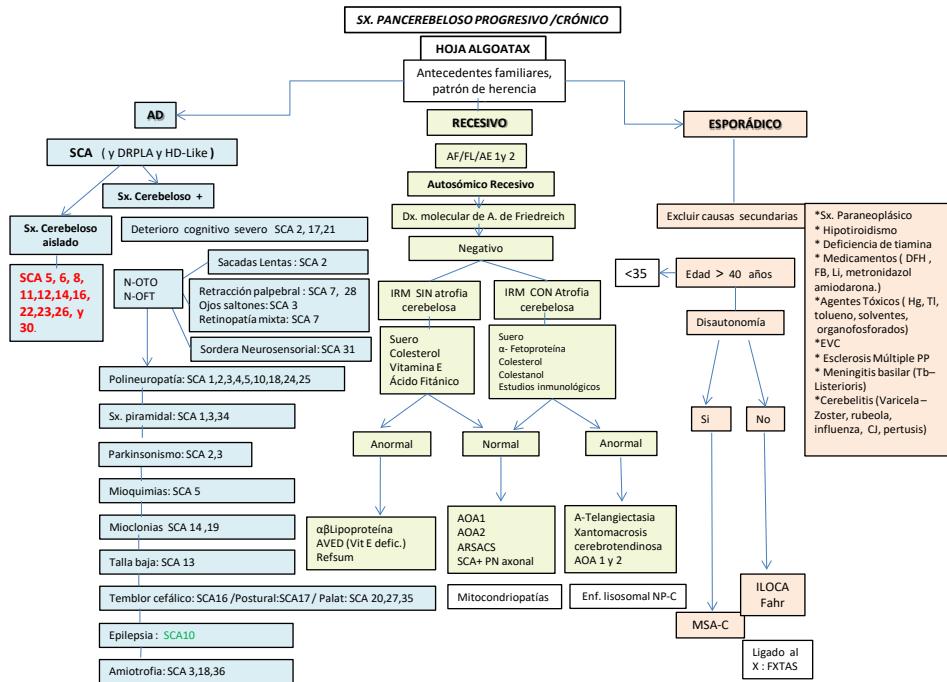
El protocolo aprobado por los Comités Institucionales en 2014 consiste en recolectar en una forma estandarizada, una serie de variables a todos los pacientes que presentan una ataxia progresiva, con el fin de calcular el impacto de cada variable sobre el diagnóstico definitivo y elaborar el mejor algoritmo diagnóstico posible. Los datos recolectados comportan los sociodemográficos con la escolaridad y la edad de inicio, los neurológicos, la RM de encéfalo que permite visualizar desde los nervios ópticos hasta el cuarto segmento cervical, estudios de conducción nerviosa y bioquímicos que por el momento no pueden omitir colesterolemia, biometría hemática y perfiles tiroideo y hepáticos y la posibilidad de realizar estudios bioquímicos especiales, electroforesis o título de algunos anticuerpos en ataxias idiopáticas esporádicas.

El examen clínico registra sistemáticamente el examen físico general, las funciones mentales tanto afectivas como la cognición, el examen del olfato, los movimientos oculares, el fondo de ojo y en forma dicotómica, la presencia de un síndrome piramidal, de movimientos anormales agregados, de polineuropatía, epilepsia, parkinsonismo y amiotrofia. La base de datos se analizará de forma semestral con estudio descriptivo variable por variable, frecuencia de entidades y sintomatología más sugestiva.

Después se realizará un análisis multivariado para calcular el impacto de las variables clínicas sobre uno u otro diagnóstico, para terminar por un análisis de función discriminante para mejorar el algoritmo.

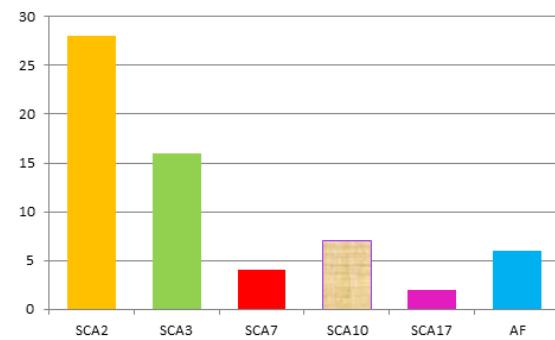
## Resultados

Un grupo de 147 casos ha sido capturado en esta fecha y aunque la base de datos no está completa, los resultados de estas evaluaciones son bastante representativos y ayudaron a la elaboración de nuestro diagrama de flujo (figura 1). De



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico. Sx. AD autosómico dominante, AR autosómico recesivo, SCA ataxia espinañocerebelosa, FRDA locus de la ataxia de Friedreich, MSA atrofia de múltiples sistemas (tipo C), ILOCA ataxia idiopática de inicio tardío.

los 85 pacientes con ataxias evidentemente hereditarias, 46 fueron mujeres y el promedio de edad fue de 26.3 años (12.5DE). Las entidades y su frecuencia están presentadas en la (figura 2). Se inició un primer análisis comparativo para discriminar clínicamente los casos de SCA 2 y de enfermedad de Machado Joseph (SCA3) se encontró que los mareos o vértigos en etapa inicial son más frecuentes en SCA3 mientras la SCA2 suele iniciar con caídas y evolucionar hacia un deterioro cognoscitivo severo en muchos de estos casos ( $p=0.008$ ). En la SCA3, no encontramos demencia pero varios casos de depresión severa o mayor, significativamente más frecuentes que



**Figura 2.** Resultados del diagnóstico molecular en los casos de ataxia hereditaria.

en la SCA2 ( $p=0.012$ ). En cuanto a la edad de inicio, si bien la SCA 3 inicia 5 años después de la SCA2 (a los 33.23 años vs. 27 años) la diferencia no resultó significativa en esta todavía pequeña serie. Los hallazgos reportados en el examen de los movimientos oculares y en las exploraciones neurofisiológicas también resultan muy hete-

rogéneos aunque alguna forma de nistagmus esta descrita en más de la mitad de los casos con SCA 3 y sólo en 8% de las SCA2. Los casos de SCA3 tradicionalmente fueron clasificados en tres categorías<sup>4</sup>: el tipo 1, con inicio temprano y signos piramidales y extrapiramidales; el tipo 2 con signos cerebelosos y síndrome piramidal; el tipo 3 que parece ser el más representado en la población mexicana, involucra cerebelo y el asta anterior de la médula. Hemos notado en este grupo, varios casos con fasciculaciones en cara. Otros fenotipos han sido descritos en otras poblaciones pero no en nuestra serie<sup>5</sup> a excepción de los ojos saltones que caracterizan la mayoría de nuestros sujetos. Las otras formas de ataxias espinocerebelosas diagnosticadas son SCA 10, SCA7 y por último escasos casos de SCA17. En la SCA 10 hacemos énfasis en el resultado de los EEG, en SCA 7 en el fondo de ojo y en la SCA 17 en la evaluación neuropsiquiátrica. Los 27% de casos clasificados como "SCA todavía no identificada" son sugestivos de SCA 4, 6, 8, 12 y 14 según su respectiva presentación. En cuanto a las formas esporádicas o recesivas, hemos diagnosticado clínicamente 7 casos con ataxias de Friedreich de los cuales 6 han sido confirmados con diagnóstico molecular y otro está en espera. A diferencia de la mayoría de los casos con ataxia, evaluados mediante la SARA (Figura 3), se les aplica una evaluación mediante la escala FARS<sup>6</sup> completada del *test* de 9 hoyos, el PATA *test*, una prueba de marcha y una evaluación cardiológica integral. El grupo de 62 casos de ataxias esporádicas, de los cuales 35 mujeres, tuvo un promedio de edad de 42.11 años con 15 DE. Las ataxias esporádicas se dividen en ya diagnosticadas o no. El algoritmo descarta con facilidad las atrofias de múltiples sistemas, los casos de esclerosis múltiple y las encefalopatías atáxicas. En ocasiones la RM y la tomografía axial son un recurso indispensable para el diagnóstico como en el caso de síndrome de Fahr donde la TAC identificó densidad cáliza en globos pálidos, el del enorme quiste re-

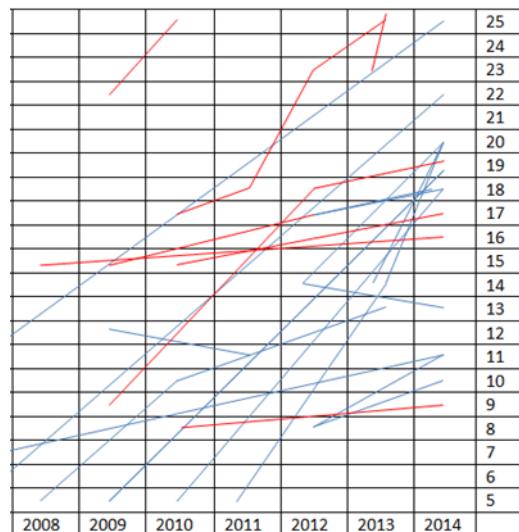


Figura 3. Puntajes seriados en la escala SARA (7) en ataxias hereditarias (---) y esporádicas (- - -).

trovermiano que tuvo solución quirúrgica y un síndrome de Kearns-Sayre que mostró además de hallazgos oftalmológicos y electromiográficos una peculiar hiperintensidad putaminal en la RM. Varios casos fueron definitivamente diagnosticados como el quiste subaracnoideo y otros por cisticercosis en fosa posterior, 3 tallitis, 3 esclerosis múltiples, un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 2 tiroiditis de Hashimoto, 2 intoxicaciones por organofosforados, el síndrome de Fahr y 2 ataxias paraneoplásicas. Las otras enfermedades, neurodegenerativas, se distribuyeron según la edad al inicio. De los sujetos con inicio temprano, identificamos 9 casos de ataxia Friedreich-like, 7 con probable SCA, 11 mitocondriopatías y 2 casos con ataxia telangiectasia. Los 10 casos con inicio tardío generalmente cumplen criterios de atrofia de múltiples sistemas<sup>7</sup>, aunque tuvimos que clasificar a 3 otros sujetos en el grupo ILOCA, que significa por sus siglas en inglés, ataxia idiopática de inicio tardío.

## Discusión

El conocer estas entidades encontradas en México es un primer paso de nuestra investigación. El tamizaje en las formas dominantes es SCA<sup>2,3,7,8,9,10,17</sup> tomando en cuenta la sintomatología orientadora para cada entidad y basado en la serie de Alonso, *et al.* 2007, sólo 18.5% de estos casos quedaron sin diagnóstico definitivo<sup>10</sup>. En 2014 el mismo grupo presentó 1050 casos de ataxias degenerativas con la misma proporción de SCA, también presentada a pequeña escala en la figura 2. Destaca que la ataxia autosómica dominante más frecuente en México es la SCA2. En esta entidad, el deterioro cognoscitivo severo es una característica común. Se ha relacionado previamente con la atrofia cerebral y recién se confirmó mediante morfometría basada en voxel, la pérdida de volumen cortical especial a nivel del giro del hipocampo o T5°. Estos hallazgos no son los únicos que permiten diferenciar las 2 ataxias espinocerebelosas más frecuentes y ahora nos enfocamos en el estudio de los movimientos oculares y la respuesta a algunos fármacos mientras los estudios básicos aclaren los mecanismos patológicos de las 2 proteínas implicadas.

En el caso de patrón de herencia recesiva, los pasos a seguir en el diagnóstico (según las FENS/ENS) incluyen tanto marcadores bioquímicos como diagnósticos moleculares confirmando los más representativos de este grupo como la ataxia de Friedreich, la ataxia telangiectasia y el déficit en Vit E, varias mutaciones de la POLG polymerase gamma gene, la ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) y la ataxia con apraxia oculomotriz (AOA) tipo 1y2<sup>7</sup>. En caso de historia familiar negativa la FENS/ENS recomienda tamizar las más frecuentes y antes de los 45 años, todas las recesivas. Después de 45 años, hay que identificar las permutaciones en el gen FMR1 responsables del síndrome del X frágil no sólo en hombres con deficiencia mental y fenotipo característico sino también en

mujeres. No hemos identificado casos con este síndrome pero si a varios sujetos con atrofia de múltiples sistemas. Los diagnósticos genéticos están destinados a cambiar estos próximos años con las nuevas técnicas como los paneles genéticos de secuenciación para estudios de rutina, y lo más sofisticado que sería la secuenciación total del exoma o del genoma completo en casos escogidos. Es emergente y sustentable que los médicos genetistas se puedan apoyar en la neurología clínica de alta especialidad para analizar: cognición, movimientos oculares, síndromes corticoespinales combinados o no con polineuropatías, movimientos anormales añadidos, ambigüedades sexuales, anomalías químicas y marcadores de neuroimagen. Pocos expertos han propuesto algoritmos para las formas recesivas o esporádicas de otro tipo y otras valiosas aportaciones como recientes clasificaciones que contemplan los mecanismos: en enfermedades mitocondriales, lisosomales, peroxisomales, de la reparación del DNA, del metabolismo de lípidos, del mal plegamiento protéico<sup>11-13</sup>. Suponemos que se trata del preludio a las nuevas opciones terapéuticas.

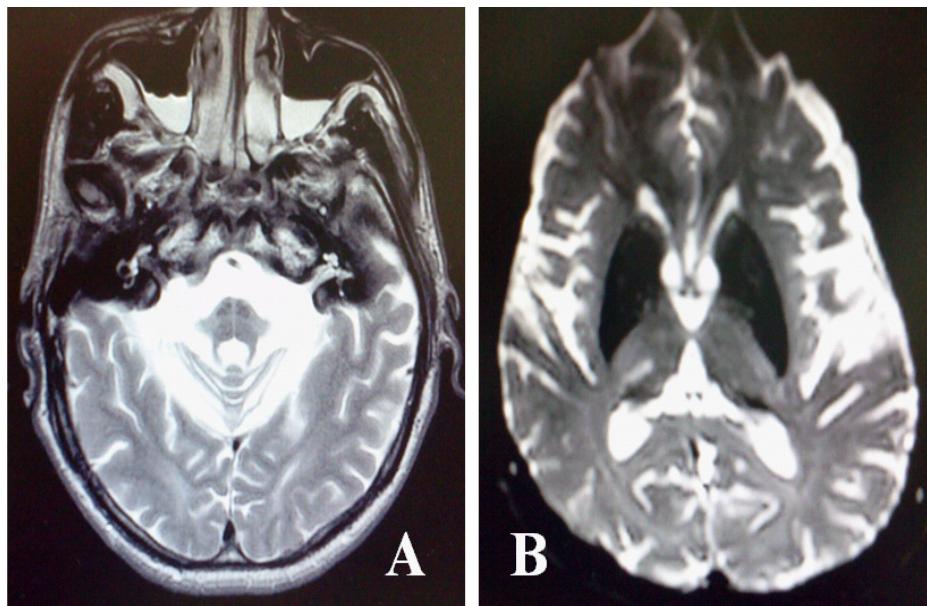
## Conclusión

Las ataxias degenerativas se consideran como enfermedades raras cuando se contempla entidades aisladas pero el conjunto de estas enfermedades, sólo en el INNN podría ascender a más de 3000 casos. En Europa, una enfermedad es considerada rara cuando afecta menos de un caso por 2000 habitantes y todas las enfermedades raras y huérfanas representan más de 30 millones de casos en los 27 países europeos. Las enfermedades raras también son enfermedades crónicas y potencialmente fatales, la mayoría de ellas son genéticas y debido a la baja prevalencia individual, estas entidades no representan problemas prioritarios de salud para los gobiernos y poca investigación está realizada. Sin embargo, esta toma de conciencia ha sido expandida desde

París, donde se inició el sitio internet ORPHANET, hasta Basilea, donde se organizaron los 2 primeros congresos internacionales de investigación en enfermedades raras<sup>14-16</sup>. Con respecto a las ataxias, en varios grandes centros se han concentrado esfuerzos como los de la doctora Perlman quien dirige la Clínica de Ataxia de la UCLA desde 1986 para citar sólo esta pionera. En la actualidad, si ningún agente ha demostrado cambiar el curso de las ataxias degenerativas, disponemos de algunos fármacos que pueden mejorar el equilibrio y la coordinación y existen tratamientos específicos como miglustat para la enfermedad de Nieman Pick-C, la vitamina E para la AVED, la idebenona para la cardiomielopatía de la enfermedad de Friedreich

y quizás deferiprone en un caso como el ilustrado en la figura 4B.

La coenzima Q10 ocasiona también mejoría transitoria o constante en varias entidades y los tratamientos sintomáticos pueden ser de gran utilidad para el nistagmus, mareos, espasticidad, temblores, ortostatismo, entre otros. La rehabilitación neurológica también es de suma importancia para estos pacientes, no sólo en la prevención de las caídas, sino también en todas las actividades físicas y ocupacionales, el lenguaje y la deglución. En ningún caso se puede decir que no hay nada que hacer.



**Figura 4.** Hallazgos de RM en atrofia de sistemas múltiples (ASM-C). A: mujer de 52 años con imagen de "hot cross bun" en corte axial del puente. B: Hombre de 63 años con impresionante efecto paramagnético en área estriatal por depósitos de hierro, en secuencia T2.

## Referencias

- 1.Coba Barbosa JA, Ataxias hereditarias: incidencia, clasificación, correlación clínico-genética, Tesis INNN-UNAM 1996.
- 2.Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1:1151-55.
- 3.Klockgether T, Paulson H. Milestones in ataxia. *Mov Disord* 2011;26(6): 1134-41.
- 4.Romanul F C A, Fowler H L, Radvany J R, Feldman R G, Feingold M. Azorean disease of the nervous system. *New England* 1977;296(26):1505-1508.
- 5.Park H, Kim HJ, Jeon BS. Parkinsonism in Spinocerebellar Ataxia, *Biomed Res Int* 2015:12527.
- 6.Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, Perlman S, Subramony SH . Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology* 2006; 66:1711- 16.
- 7.Sánchez Jordan A, Martínez López Y, Boll MC. Diagnóstico clínico de atrofia de sistemas múltiples en una serie de casos. *Arch Neuroci (Mex)*2013;18(1):10-4.
- 8.Scale for the Assessment and rating of ataxia (SARA) Weyer A. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord* 2007; 22 (11): 1633-7.
- 9.Mercadillo RE, Galvez V, Díaz R, Hernández-Castillo CR, Campos-Romo A, Boll MC, Pasaye EH, Fernandez-Ruiz J. Parahippocampal gray matter alterations in Spinocerebellar Ataxia Type 2 identified by voxel based morphometry. *J Neurol Sci* 2014;347(1-2):50-8.
- 10.Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord* 2007; 22: 1050-55.
- 11.Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245-57.
- 12.Chhetri SK, Gow D, Shaunak S, Varma A. Clinical assessment of the sensory ataxias; diagnostic algorithm with illustrative cases. *Pract Neurol* 2014;14:4 242-2
- 13.Anheim M, Trachant Ch, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *New Engl* 2012;366:636-46.
- 14.RE(ACT) 2nd International Congress on Research of Rare and Orphan Diseases. *Mol Syndromol* 2014;5: 87-99.
- 15.Barsottini OG, Albuquerque MV, Braga-Neto P, Pedroso JL. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72(3): 232-40.

## Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias