

## **Ataxias cerebelosas hereditarias: principales avances neurofisiológicos, clínicos y genéticos**

Main neurophysiological, clinical and genetics advances on Hereditary cerebellar ataxias

Esp. Jorge Michel Rodríguez Pupo<sup>1\*</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9385-9150>

Esp. Enriqueta Núñez Arias<sup>2</sup>

Esp. Yesenia Rojas Rodríguez<sup>3</sup>

Esp. Yolaine Aguilera Sánchez<sup>3</sup>

Esp. Myrurgia Amieiro Paz<sup>1</sup>

MSc. Martha Aleida Sarmiento Oliveros<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínico-Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Holguín, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas. Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [jmichelrodriguez81@gmail.com](mailto:jmichelrodriguez81@gmail.com)

### **RESUMEN**

El término ataxias cerebelosas hereditarias comprende un amplio espectro de trastornos neurológicos en los cuales la ataxia es el síntoma principal. Conforman un complejo grupo de entidades cuyo reconocimiento es esencial para el correcto asesoramiento genético, el adecuado control clínico y, en algunos casos, el apropiado abordaje terapéutico. La riqueza clínico-semiológica y los avances en la biología molecular han convertido a las ataxias hereditarias en uno de los temas más apasionantes de la neurología.

El diagnóstico clínico de los subtipos de ataxias es complicado, por la prominente superposición de fenotipos entre los subtipos genéticos. En este artículo abordamos los principales avances neurofisiológicos, clínicos y genéticos de las ataxias cerebelosas hereditarias.

**Palabras clave:** ataxias cerebelosas hereditarias, asesoramiento genético, biología molecular, fenotipos.

## ABSTRACT

The term “Hereditary cerebellar ataxia” comprises a wide spectrum of neurological disorders where ataxia is the main symptom. Hereditary ataxias are a complex group of entities, in which detection is essential for an adequate genetic assessment, satisfactory clinical control and in some cases, a suitable therapeutic approach. Clinical semiology variety and molecular biology advances have become hereditary ataxias one of the most interesting subjects inside neurology. Subtypes clinical diagnosis of ataxias is complicated by the salient overlap of phenotypes between genetic subtypes. In this article, we refer to the most important neurophysiological, clinical and genetics advances of hereditary cerebellar ataxias.

**Keywords:** hereditary cerebellar ataxias, genetic assessment, molecular biology, phenotypes.

Recibido: 24/11/2017.

Aprobado: 19/02/2018.

## Introducción

La palabra *ataxia* proviene del antiguo griego y significa "ausencia de orden". Denota un trastorno de la coordinación de los movimientos causado por el cerebelo y/o sus conexiones aferentes y eferentes, aunque también puede ocurrir por alteraciones del lóbulo frontal, aparato vestibular, la médula espinal (cordones posteriores), los nervios periféricos o su combinación.<sup>(1)</sup>

La ataxia cerebelosa comprende un amplio grupo de trastornos neurológicos, donde la ataxia es el síntoma principal. Tradicionalmente las clasificaciones estaban basadas en criterios neuropatológicos. Así, *Holmes* diferenció la degeneración espinocerebelosa, la degeneración de la corteza cerebelosa y la degeneración olivopontocerebelosa.

Más recientemente una clasificación clínica introducida por *Harding* ha ganado gran aceptación. Dicha clasificación diferencia las ataxias congénitas, las hereditarias y las no hereditarias. Por otro lado las ataxias hereditarias son subdivididas, según el patrón de herencia, en autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X. Las ataxias no hereditarias comprenden enfermedades con etiología desconocida; sin embargo, en las ataxias adquiridas es posible definir la causa que las produjo. En este trabajo de revisión abordaremos la clasificación (tabla I), avances neurofisiológicos, clínicos y genéticos de las ataxias cerebelosas hereditarias.<sup>(2)</sup>

**Tabla I.** Clasificación etiopatogénica de las ataxias

Ataxias congénitas
Ataxias hereditarias
2.1. Ataxias autosómica recesiva
2.1.1. Ataxia de <i>Friedreich</i>
2.1.2. Ataxia telangiectasia
2.1.3. Ataxia autosómica recesiva con apraxia oculomotora tipo1
2.1.4. Ataxia autosómica recesiva con apraxia oculomotora tipo2
2.1.5. Ataxia autosómica recesiva espástica de <i>Charlevoix- Saguenay</i>
2.1.6. Abetalipoproteinemia
2.1.7. Ataxia con deficiencia aislada de vitamina E
2.1.8. Enfermedad de <i>Refsum</i>
2.1.9. Xantomatosis cerebrotendinosa
2.1.10. Síndrome de <i>Marinesco-Sjogren</i>
2.1.11. Ataxia autosómica recesiva con locus génico conocido
2.1.12. Ataxia cerebelosa de debut precoz
2.2. Ataxias ligadas al cromosoma X

2.2.1. Síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil
2.3. Ataxias autosómicas dominantes
2.3.1. Ataxias espinocerebelosas
2.3.2. Atrofia dentatorubro-pallidoluysiana
2.3.3. Ataxias episódicas
3. Ataxias degenerativas no hereditarias
3.1. Atrofia multisistémica, tipo cerebelosa
3.2. Ataxia esporádica de debut en el adulto de origen desconocido
4. Ataxias adquiridas
4.1. Degeneración cerebelosa alcohólica
4.2. Ataxia debida a otras razones toxicas (antiepilépticos, litio, solventes)
4.3. Ataxia debida a deficiencia adquirida de vitamina E
4.4. Degeneración cerebelosa paraneoplásica
4.5. Otras ataxias inmunomediadas (ataxia con sensibilidad al gluten, ataxia asociada a anticuerpos anti-GAD)
4.6. Hipotiroidismo
4.7. Siderosis superficial
4.8. Ataxia en infecciones crónicas del CNS
4.9. Ataxia debido a causas físicas (enfermedad cerebrovascular, hipertermia)

## Desarrollo

### Ataxias congénitas no progresivas

Las ataxias congénitas no progresivas (ACNP), como su nombre lo indica, no son, en general, evolutivas. Las primeras manifestaciones clínicas son la hipotonía y el retraso en las adquisiciones motrices, que generalmente aparecen entre el primer y segundo años de vida.<sup>(3)</sup> En nuestro artículo se describen las más importantes, según el patrón de herencia; no obstante, para una revisión más detallada los autores sugerimos revisar la clasificación de *Steinlin*.<sup>(4)</sup>

## Ataxias congénitas no progresivas autosómicas recesivas

**Síndrome de Joubert:** trastorno con características clínicas, oftalmológicas y neurorradiológicas peculiares. Se trata de una enfermedad rara, autosómica recesiva (AR), cuyo gen se ha detectado, en algunas familias, en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34). No obstante hoy día se han descrito 11 tipos del síndrome según criterios genéticos.<sup>(5)</sup>

Se caracteriza por episodios de hiperpnea, con largas pausas respiratorias que van disminuyendo progresivamente hasta hacerse imperceptibles. Los movimientos oculares anormales, la instalación de la ataxia y el retraso mental completan el cuadro clínico clásico. Algunos pacientes pueden presentar anomalías retinianas (quistes o coloboma) y quistes renales, que conforman un grupo genéticamente heterogéneo.<sup>(6)</sup>

Los hallazgos radiológicos más característicos son el alargamiento y el estrechamiento de la unión pontomesencefálica, engrosamiento de los pedúnculos cerebelosos superiores y fosa interpeduncular profunda (estos tres hallazgos son los componentes del llamado “signo del molar”, para algunos patognomónico de este síndrome).

Los ojos, el hígado y los riñones pueden estar variablemente afectados en un grupo de enfermedades relacionadas con el Síndrome de *Joubert*, colectivamente llamadas ciliopatías.<sup>(5,6)</sup>

**Síndrome de Gillespie:** se trata de una rara enfermedad de origen genético, de la que se han descrito formas AR y más raramente autosómicas dominantes (AD). Se caracteriza por presentar retraso en el desarrollo psicomotor, instalación de una ACNP, retraso mental y aniridia parcial.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de desequilibrio:** proceso AR descrito por Hagberg en niños escandinavos en 1972 y posteriormente en miembros de una comunidad hutterita, en Norteamérica. Se han evidenciado deleciones en el gen codificante del VLDLR (*very low density lipoprotein receptor*) en el cromosoma 9p24.<sup>(3,7,8)</sup>

A un estadio de hipotonía e inactividad siguen logros motores pequeños, entre ellos un gateo peculiar entre los 3-7 años de edad y, posteriormente, una fase de bipedestación, caracterizada por una gran afectación del equilibrio, con escasa reacción y defensa ante la caída. Cuando se adquiere la marcha autónoma es siempre muy tardía. La afectación del lenguaje es grave.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de Norman:** aplasia de la capa de células granulares o degeneración primaria de la capa granular: es una rara y grave encefalopatía, con probable herencia AR, cuyo gen se localiza en el cromosoma 11q14. Junto a la ataxia, las manifestaciones de esta entidad incluyen microcefalia, retraso mental, convulsiones, espasticidad y movimientos atetósicos, con ceguera o sin ella.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de Hoyeraal Hreidarsson:** las descripciones iniciales sugieren una herencia recesiva, posteriormente se demostró su ligamiento con el cromosoma X. Es un proceso de afectación multistémica caracterizado por trombocitopenia y pancitopenia progresiva, inmunodeficiencia, microcefalia, hipoplasia cerebelosa, retraso de crecimiento prenatal, retraso mental y paresia espástica.<sup>(3,7,8)</sup>

**Ataxia congénita tipo Cayman:** el gen se ha localizado en el cromosoma 19p. Cursa con ACNP junto a nistagmo y retraso mental.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de Pollit o Tay:** el gen se ha localizado en el cromosoma 19q. Se incluye dentro de las neuroictiosis y muestra los pacientes una ACNP con ictiosis, pili torti, retraso mental, cataratas, microcefalia, enanismo, otosclerosis y calcificaciones de los ganglios basales.<sup>(3,7,8)</sup>

**Ataxia congénita asociada a hipogonadismo hipogonadotrópico:** esta forma de ataxia ha sido observada más frecuentemente en adultos, pero también en niños en el primer año de vida. La transmisión en algunos casos parece ser de tipo AR. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por ataxia estática de larga evolución, con una marcada hipoplasia cerebelosa y del vermis inferior, hipogonadismo hipogonadotrópico e hipoprolactinemia.<sup>(3,7,8)</sup>

**Hipoplasia cerebelosa AR con esclerosis endosteal:** en esta enfermedad se presupone una herencia AR. Clínicamente se caracteriza por retraso mental, microcefalia, estatura corta, estrabismo, nistagmo, hipo/anodoncia, luxación congénita de cadera y esclerosis ósea endosteal difusa.<sup>(3,7,8)</sup>

Ataxias congénitas no progresivas autosómicas dominantes

**Síndrome de aplasia cerebelosa vermiana:** se caracteriza por retraso en el desarrollo motor, marcha intensamente atáxica, disimetría y nistagmo, sin compromiso intelectual.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de ataxia cerebelosa congénita, espasticidad y miosis congénita:** este raro cuadro con herencia AD, descrito en dos familias, se caracteriza por presentar miosis congénita arreactiva, ataxia cerebelosa con importante aumento en la base de sustentación, nistagmo, lenguaje escandido y espasticidad con hiperreflexia y signo de Babinski.<sup>(3,7,8)</sup>

Ataxias congénitas no progresivas ligadas al cromosoma X

**Hipoplasia cerebelosa congénita e hidrocefalia ligada a X:** descrita en tres hermanos varones, dos de ellos fallecidos en el período neonatal, con agenesia de cerebelo e hidrocefalia por estenosis de los agujeros de Luschka y Magendie. Posteriormente se han referido otros casos con hallazgos similares y retraso mental.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de ataxia cerebelosa congénita con oftalmoplejía externa:** su gen se ubica en cromosoma Xq. Se manifiesta por una ataxia congénita con retraso motor, disartria y oftalmoplejía externa, sin retraso mental.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de Paine:** presenta un patrón de herencia recesiva ligada al X. Las manifestaciones clínicas incluyen retraso en el desarrollo psicomotor, microcefalia, ACNP, diplejía espástica y retraso mental.<sup>(3,7,8)</sup>

**Síndrome de ataxia congénita y anemia sideroblástica:** la herencia es recesiva ligada al X y el gen está ubicado en el brazo largo del cromosoma X (Xq). Las mujeres heterocigotas pueden padecer anemia, pero no presentan ataxia. Los niños presentan hipotonía durante el primer año de vida, seguido de la instalación de un cuadro atáxico no evolutivo y signos de vías largas con hiperreflexia. La anemia es leve y en general no amerita transfusiones; se observan sideroblastos anillados en la médula ósea.<sup>(3,7,8)</sup>

Ataxias hereditarias (ataxias progresivas o degenerativas). Ataxias autosómicas recesivas

**Ataxia de Friedreich (AF):** es la más común de las ataxias hereditarias, cuya prevalencia es de 1/50000 y representa el 50% de todas las ataxias progresivas genéticamente determinadas. Es una enfermedad AR ocasionada por una mutación homocigótica en el gen FRDA, localizado en cromosoma 9q13-q21.1. Se trata de un aumento en el número de repeticiones del trinucleótido GAA, ubicado en el intrón 1 del gen. En 1997, Kostrzewa ofreció evidencias de un segundo locus para la AF, ubicado en 9p, al que denominó FRDA2.

Con esto demostró que las dos formas genéticamente diferentes de AF resultan clínicamente indistinguibles.<sup>(8,9)</sup> Los alelos con más de 27 repeticiones de GAA se consideran raros, y los que contienen de 34 a 65 repeticiones se denominan alelos premutados. Estos últimos contienen, con frecuencia, interrupciones de GAG, (GAGGAA)<sub>n</sub>, que les confieren cierto grado de estabilidad. La expansión homocigótica del trinucleótido GAA por encima de 66 repeticiones es responsable del 98% de los casos de AF; el 2% restante se produce en heterocigotos compuestos por una expansión trinucleotídica de GAA y una mutación puntual.<sup>(9,10)</sup>

El defecto molecular de la AF es el déficit en la proteína frataxina (pequeña proteína mitocondrial de 210 aminoácidos), que tiene una amplia variación de expresión en diversas células; su presencia es elevada en los ganglios espinales y en el corazón.<sup>(10-14)</sup>



Esta proteína parece desempeñar un papel de relevancia en el metabolismo del hierro (Fe) y su déficit desencadenaría un anormal depósito en la mitocondria. El incremento anormal de Fe en dicha organela compromete los mecanismos de óxido-reducción,acúmulo de radicales libres, inadecuada utilización del O<sub>2</sub> e insuficiente producción de energía, con la consiguiente muerte celular o apoptosis.<sup>(10-16)</sup>

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una ataxia progresiva con la sensibilidad vibratoria, junto con signos piramidales (signo de Babinski); inicio antes de los 20 años (entre los 5-15 años), ausencia de reflejos en las extremidades inferiores, disartria, debilidad de los miembros, disminución de después de cinco o más años y existe de manera constante una debilidad piramidal de las piernas que puede llegar hasta la parálisis.<sup>(8,9)</sup>

La escoliosis es un hallazgo común que incluso puede ser la primera manifestación de la enfermedad, presente en el 60-79%, mientras que el pie cavo se encuentra en el 55% aproximadamente. El compromiso cardíaco hallado en dos tercios de los casos puede ser una manifestación temprana, de evolución progresiva, que puede llevar a fallo cardíaco o arritmias y desembocar en fibrilación atrial. El 50% de los pacientes fallecen por fallo cardíaco. El 10% de los afectados padecen diabetes mellitus.<sup>(8,9)</sup>

En algunos casos se encuentra atrofia óptica y/o sordera. El estudio electrofisiológico muestra una neuropatía axonal sensitiva.<sup>(8,9)</sup>

Más del 95% de los pacientes se encuentran confinados a una silla de ruedas a los 45 años. Como promedio, pierden la capacidad de caminar aproximadamente 15 años después de comenzados los síntomas. La edad promedio de muerte es a los 40 años, aunque pueden sobrevivir hasta los 70 años, particularmente en ausencia de cardiopatía o diabetes. Ningún tratamiento ha demostrado alterar el curso de la enfermedad.<sup>(8,9)</sup>

Existen varios fenotipos variantes de la forma clásica que se han venido observando y también se asocian a la expansión GAA. Dos de estos fenotipos son la ataxia de Friedreich, de inicio tardío, después de los 20 años de edad (LOFA, siglas del inglés "*late onset Friedreich's ataxia*"), y la ataxia de Friedreich, con reflejos conservados en miembros inferiores (FARR, siglas anglosajonas de "*Friedreich's ataxia with retained reflexes*").

Ambas variantes, sobre todo la forma LOFA, se asocian a expansiones de menor tamaño. De hecho se observa una correlación de la edad de inicio con el tamaño de los alelos expandidos, especialmente el alelo más pequeño. Existe, por otra parte, una tercera variante clínica en la población acadiana, de origen franco-canadiense, en la que los enfermos muestran un cuadro clínico lentamente progresivo, más benigno, y en los que, sin embargo, el tamaño de las expansiones no está relacionado con el fenotipo y es muy similar al que se asocia a la forma clásica.<sup>(8-16)</sup>

**Ataxia con deficiencia de vitamina E:** se trata de una entidad AR, cuyo gen fue ubicado en el brazo largo del cromosoma 8q13. Esta rara enfermedad presenta un cuadro clínico prácticamente indistinguible de la ataxia de Friedreich. La edad de comienzo se sitúa entre la primera y segunda décadas de la vida. El reconocimiento de esta enfermedad es fundamental para el correcto asesoramiento genético y el adecuado abordaje terapéutico, con aporte complementario de vitamina E. Ante todo paciente con un cuadro de ataxia progresiva, esporádica o recesiva, deben medirse los niveles séricos de vitamina E.<sup>(8)</sup>

**Síndrome de Marinesco-Sjögren:** describe un proceso AR con retraso mental, atrofia cerebelosa, catarata bilateral, estatura corta y miopatía progresiva, con aumento de creatincinasa y cambios miopáticos en la biopsia muscular, con ligamiento a 5q31.<sup>(3,8)</sup>

**Síndrome de Behr:** proceso presumiblemente AR y de causa desconocida. Se caracteriza por un síndrome cerebeloso precoz, asociado a atrofia óptica, piramidalismo, retraso mental, incontinencia urinaria, pies cavos, alteraciones en la sensibilidad e hipoplasia vermiana o pancerebelosa.<sup>(3,8,15)</sup>

**Ataxia telangiectasia (síndrome de *Louis-Barr*):** es la ataxia AR más común después de la FRDA, con una prevalencia estimada de 1-2,5/100 000. El gen ATM localizado en el cromosoma 11q22-23 es el causante de la enfermedad.<sup>(8,15,16)</sup>

Es una enfermedad multisistémica que cursa con alteraciones neurológicas, entre las que la ataxia (de inicio precoz) es la más destacada. Se asocian manifestaciones extrapiramidales (coreoatetósicas), con movimientos oculares anómalos; un tercio de los pacientes cursan con retraso mental.

A partir de los 2 años de edad (a veces más tarde) se evidencian telangiectasias que afectan a la conjuntiva y en ocasiones (en menos de la mitad de los pacientes) a la piel en párpados, raíz nasal o pabellones auriculares. Otras manifestaciones incluyen la facilidad para la aparición de tumores, en especial linfomas y leucemias.

Los estudios de laboratorio muestran una ausencia o disminución de IgA, con posibles modificaciones de otras inmunoglobulinas y, además, existe una alteración de la inmunidad celular; la consecuencia de estas alteraciones es una elevada frecuencia de infecciones, sobre todo respiratorias, que, en ocasiones, son responsables del fallecimiento. Los estudios neurorradiológicos muestran una atrofia cerebelosa, con dilatación del cuarto ventrículo y atrofia que es progresiva. La enfermedad evoluciona con un curso lentamente progresivo y la mayoría de los pacientes son incapaces de deambular a los 10-15 años. El tratamiento es sintomático, con administración periódica de inmunoglobulinas.

**Ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1(AOA1):** también conocida como ataxia de aparición temprana, con apraxia oculomotora e hipoalbuminemia (EAOH), es una ataxia cerebelosa AR. El gen APTX responsable se localizó en el cromosoma 9p13. Se trata de un síndrome neurológico con una edad de aparición temprana de la ataxia (2-18 años) y atrofia cerebelosa. La AOA1 también se caracteriza por neuropatía motora axonal, retraso mental en muchos casos y a menudo cursa con hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.

**Ataxia con apraxia oculomotora de tipo 2 (AOA2):** también llamada ataxia espinocerebelosa no Friedreich. Se ha estimado que esta enfermedad AR representa aproximadamente el 8% de las ataxias recesivas no Friedreich.

El gen SETX, cuyas mutaciones son responsables de la AOA2, se localiza en el cromosoma 9q34. Clínicamente se caracteriza por una edad de aparición de los primeros síntomas de ataxia entre los 10 y 22 años, atrofia cerebelosa, neuropatía sensorimotora axonal, apraxia oculomotora y, frecuentemente, movimientos distónicos o coreicos. Además, cursa con niveles elevados de AFP, gammaglobulinas y creatincinasa.<sup>(15,16)</sup>

**Xeroderma pigmentosum:** desde el punto de vista genético su herencia es AR, con el gen ubicado en diversos cromosomas, según el tipo: A 9q34, B y Cs 2p21, C 3p25, D 19q13 (Síndrome de Paine/Pollit/BIDS), E?, F 16p13 G y Cs 13q32. Clínicamente, la enfermedad cursa con manifestaciones neurológicas variables: ataxia, coreatetosis, pérdida auditiva progresiva, espasticidad y retraso mental progresivos. Además, los enfermos presentan fotosensibilidad de la piel, cáncer de piel a una edad temprana, telangiectasia, fotofobia, conjuntivitis, queratitis, ectropión y entropión.<sup>(15,16)</sup>

**Síndrome de Cockayne (CS):** esta enfermedad es clínicamente heterogénea, tanto por los síntomas como por su gravedad. Atendiendo a la edad de aparición de la sintomatología clínica, se consideran dos tipos de CS: en el tipo I, los síntomas son progresivos y llegan a ser típicamente evidentes después de la edad de un año, mientras que en el tipo II son congénitos.

Estos incluyen diversas anormalidades en el desarrollo (enanismo con apariencia senil prematura), microcefalia, anomalías esqueléticas y de la retina, pérdida auditiva neurosensorial, hipogonadismo, neurodesmielinización y retraso mental. Muchos de los pacientes con CS muestran fotosensibilidad aumentada en la piel, pero no desarrollan tumores, en contraste con los enfermos de xeroderma pigmentoso.<sup>(15,16)</sup>

**Ataxia espástica recesiva tipo *Charlevoix-Saguenay*:** se han descrito muy pocos casos en todo el mundo, excepto en la región de Saguenay Lac-Saint-Jean de Quebec (Canadá), donde es muy frecuente, con una incidencia de 1/1932 nacimientos y una frecuencia de portadores de 1/22, debido a un efecto fundador.

Mediante análisis de ligamiento, se localizó en el cromosoma 13q11 el gen responsable de la enfermedad. Esta entidad cursa con retraso en el inicio de la marcha, ataxia, espasticidad, retraso psíquico, atrofia de la mitad superior del cerebelo y presentación de fibras de mielina en la retina.<sup>(15,16)</sup>

**Enfermedad de *Refsum*:** esta patología se hereda como un rasgo AR y es genéticamente heterogénea. El gen PHYH (o PAHX), localizado en el cromosoma 10pter-p11.2, es responsable de la enfermedad en la mayoría de pacientes. El síndrome de Refsum es una enfermedad rara peroxisomal del metabolismo de los lípidos, causada por el déficit de la fitanoilcoenzima A hidroxilasa, que conduce al acúmulo de ácido fitánico en sangre, orina, sistema nervioso central y periférico.

La edad de aparición de los primeros síntomas clínicos varía desde la niñez hasta los 50 años, aunque la mayoría de pacientes suelen tener manifestaciones antes de los 20 años. La enfermedad cursa con polineuropatía periférica, ataxia cerebelosa y retinosis pigmentaria. Puede también presentar anosmia, sordera, opacidades corneales y alteraciones cutáneas y óseas.<sup>(15,16)</sup>

***Xantomatosis cerebrotendinosa*:** es una rara enfermedad por depósito de lípidos de causa genética y herencia AR. Se produce por una mutación en el gen CYP27A1 (cromosoma 2q33), que codifica la enzima esterol-27-hidroxilasa mitocondrial. Se han descrito cerca de 50 mutaciones diferentes, la mayoría sustituciones de aminoácidos. El déficit o la inactivación de esta enzima da lugar a una reducción de la síntesis de ácidos biliares, en particular del ácido quenodeoxicólico, y un aumento de los niveles plasmáticos de colestanol y colesterol y su acumulación en los tejidos, especialmente en el sistema nervioso y los tendones.

Se caracteriza clínicamente por diarrea crónica, cataratas, xantomas clásicamente descritos en el tendón de Aquiles y síntomas neurológicos progresivos (signos piramidales, demencia). También pueden aparecer síntomas neuropsiquiátricos, como alucinaciones, delirio y alteraciones del comportamiento. Otras manifestaciones son los signos cerebelosos, las crisis epilépticas y la neuropatía periférica. El parkinsonismo como manifestación de la xantomatosis cerebrotendinosa se ha descrito en pocos casos.<sup>(20,21)</sup>

Menos frecuentemente existe enfermedad coronaria, aterosclerosis prematura y osteoporosis.<sup>(17)</sup>

**Abetalipoproteinemia (ABL):** también denominada enfermedad de Bassen-Kornzweig o acantocitosis, es una enfermedad AR debida a errores en el metabolismo de los lípidos. Se trata de una neuropatía progresiva atáxica que cursa con un espectro amplio de síntomas; incluye el síndrome de malabsorción, retinosis pigmentaria y acantocitosis.<sup>(18)</sup>

Ataxias ligadas al cromosoma X

### **Síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil**

El síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil (*fragile X-associated tremor and ataxia syndrome, FXTAS*) es una enfermedad neurodegenerativa de inicio tardío (por encima de los 50 años), producida por una premutación en el gen FMR1 (*Fragile X Mental Retardation 1*), localizado en el cromosoma X (Xq27.3). Se manifiesta por un cuadro de temblor intencional y ataxia, acompañado de forma variable de parkinsonismo, deterioro cognitivo, neuropatía y síntomas psiquiátricos (déficit de atención, problemas de conducta, ansiedad, trastornos del espectro autista, cuadros obsesivo-compulsivos y problemas de aprendizaje).<sup>(19, 20)</sup>

### **Características generales de las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes**

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (*autosomal dominant cerebellar ataxias, ADCAs*), también conocidas como ataxias espinocerebelosas (SCAs), son un grupo de enfermedades clínicamente y genéticamente heterogéneas, caracterizadas por una degeneración del cerebelo y sus conexiones aferentes y eferentes.

Se manifiestan como un síndrome cerebeloso progresivo, a menudo acompañado de otros síntomas neurológicos. Harding <sup>(21)</sup> clasificó las ataxias en base a criterios clínicos y patológicos en tres grupos:

- ADCA-I: síndrome cerebeloso “plus” (oftalmoplejia, signos piramidales y extrapiramidales, demencia, retinopatía pigmentaria y neuropatía periférica).
- ADCA-II: como ADCA-I y degeneración macular.
- ADCA-III: síndrome cerebeloso “puro”.

Aunque esta clasificación sigue siendo de utilidad en la práctica clínica, no fue hasta el desarrollo de la “Era Genómica”, en la década de los 90, cuando realmente se pudo establecer una verdadera y objetiva clasificación. Esta se basa en aspectos moleculares, en dependencia de la mutación o del gen que las origina.<sup>(1,2)</sup>

Hasta la fecha se conocen alrededor de 44 formas moleculares; de estas, la SCA 9 no tiene locus asignado aún. La SC16 es causada por una variante alélica del gen de la SCA 15, mientras que la SCA 24 tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y, actualmente, no se trata como una SCA, sino como la ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva tipo 4 (SCAR4). La heterogeneidad genética de las SCAs sugiere que, por lo menos, faltan por identificar el 20 % de su etiología molecular.<sup>(1,2)</sup>

Las SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 y DRPLA (atrofia dentorrubropalidoluisiana) están causadas por una expansión patológica del triplete CAG en regiones codificantes, lo que se traduce en largos tramos del aminoácido glutamina. Es el grupo más frecuente y estudiado y comparten características con otras enfermedades por expansión del triplete CAG, como la enfermedad de Huntington o la atrofia bulboespinal.

Se conocen como “enfermedades por poliglutamina”. El número de repeticiones necesario para que se manifieste la enfermedad está en torno a 35-40, aunque varía desde 20 repeticiones en la SCA 6 y cerca de 60 en SCA3.

La expansión del triplete CAG es inestable y tiende a aumentar durante la transmisión, lo que lleva a que en sucesivas generaciones la edad de inicio de los síntomas sea más temprana y el curso de la enfermedad más grave, fenómeno conocido como anticipación.

Las expansiones heredadas del padre parecen ser más inestables durante la transmisión. Además de la edad de inicio, el número de repeticiones también guarda relación con la expresión fenotípica y la gravedad de la enfermedad.<sup>(17,23)</sup> Las SCA 8, 10, 12 y 31 son debidas a una repetición de nucleótidos en regiones no codificante, lo que provoca una disregulación en la expresión génica.<sup>(17,23)</sup>

Las SCA 5, 11, 13, 14, 15, 20, 27, 28 están producidas por mutaciones convencionales. Se han identificado en pocas familias, lo que dificulta la correlación fenotipo-genotipo. Comparadas con las SCA por expansión de triplete CAG son lentamente progresivas, su edad de inicio es más temprana, generalmente en la infancia, la esperanza de vida es normal y no son discapacitantes.<sup>(17,23,24)</sup>

En cuanto a la patogenia las enfermedades por poliglutamina, están causadas por una expansión patológica del triplete CAG en regiones exónicas de distintos genes. Estas proteínas afectadas no tienen secuencias o dominios en común y se acepta por tanto una patogénesis común relacionada con los tramos de poliglutamina expandida.

La mayor parte de proteínas afectadas tienen una función desconocida, a excepción de SCA 6, cuya proteína afectada es la subunidad alfa-1-A del canal de calcio tipo P/Q y de SCA 17, que es la proteína de unión TATA-box. La patogénesis en estas enfermedades no ocurre por la pérdida de la función de la proteína, sino por una ganancia de función tóxica.

Las proteínas con trectos largos de poliglutamina adoptan una configuración anormal que lleva a la formación y depósito de agregados; forman inclusiones intranucleares características, el marcador neuropatológico de la enfermedad. En la SCA2 los agregados aparecen también en el citoplasma y son exclusivamente citoplasmáticos en la SCA 6.



Estas inclusiones también contienen el sistema ubiquitina-proteasoma, HSP70 y factores de transcripción. El papel de estos agregados es controvertido. La formación de las inclusiones podría tener un papel protector contra la toxicidad de las proteínas con poliglutamina expandida.<sup>(17,23)</sup>

Otro mecanismo isopatológico implicado en las poliglutaminopatías es la alteración en la regulación de la de transcripción, ya que se ha demostrado que la entrada en el núcleo de la proteína mutada es esencial para la patogénesis. Además se han descrito, tanto en las enfermedades por poliglutamina como en otras SCAs, otras vías patogénicas, como la alteración en la regulación de la homeostasis del calcio, defectos en la transmisión del glutamato, disfunción mitocondrial y apoptosis celular.<sup>(17)</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico la prevalencia de las ataxias espinocerebelosas se estima que esté entre 1 y 4 por 100.000 habitantes en Europa, aunque es mucho mayor en algunas regiones, debido a un efecto fundador, como ocurre con la SCA 2 en la provincia cubana de Holguín (40 por 100.000 habitantes) y la SCA 3 en las islas Flores y San Miguel, de las Azores. Algunas ataxias son prácticamente exclusivas de un país, como es el caso de DRPLA en Japón. A nivel mundial, la más prevalente es la SCA 3.<sup>(17,25)</sup>

En cuanto al diagnóstico, debido a la gran variabilidad clínica y a la superposición de fenotipos entre las distintas SCAs, la confirmación diagnóstica de un subtipo determinado de SCA solo se puede realizar mediante el estudio genético. A la hora de realizarlo debemos tener en cuenta la frecuencia en nuestro medio y la existencia de rasgos clínicos característicos para priorizar los estudios (tabla II).

**Tabla II.** Orientación clínica para el estudio genético de las SCAs

Síntomas y signos	Primera opción	Segunda opción
Ataxia cerebelosa pura	SCA6, SCA5	SCA11, SCA14, SCA15, SCA16, SCA22
Espasticidad	SCA3,	SCA1, SCA7
Neuropatía periférica	SCA3, SCA4, SCA18, SCA25	SCA1
Signos de motoneurona	SCA2, SCA3, SCA36	
Demencia	SCA17, DRPLA	SCA2, SCA13 SCA19 SCA21
Psicosis	SCA17, DRPLA	SCA3, SCA27(episódica)
Epilepsia	SCA10,DRPLA	SCA17
Corea	DRPLA, SCA17	SCA1(estadios finales)
Mioclono	DRPLA	SCA2, SCA19
Temblor	SCA2, SCA8, SCA12	SCA15, SCA21, SCA27
Parkinsonismo	SCA3, SCA9, SCA12	SCA2, SCA21
Distonía	SCA3	SCA17
Oftalmoplejia	SCA3, SCA2, SCA1 SCA9	
Sacadas enlentecidas	SCA2	SCA1, SCA3, SCA7, SCA17
Retinopatía pigmentaria	SCA7	

Sin embargo, en algunas familias con fenotipos raros es necesario estudiar todos los genes conocidos, aunque en un tercio de familias con ataxia dominante no se identifica el gen.<sup>17,25</sup>

Además debemos tener en cuenta que la historia familiar puede parecer negativa en casos de inicio tardío (SCA 6), anticipación importante (SCA 7), penetrancia incompleta (SCA 17) o marcada variabilidad fenotípica, por lo que debemos considerar realizar el estudio a pacientes sin historia familiar, una vez descartadas causas esporádicas y de herencia recesiva.<sup>(17,25)</sup>

### **Atrofia dentorrubropalidoluisiana**

La atrofia dentorrubropalidoluisiana (DRPLA) es producida por una expansión patológica del triplete CAG en el gen que codifica la proteína atrofina 1. Se da un marcado fenómeno de anticipación, más acentuado en la herencia por vía paterna, y existe una clara relación entre el número de repeticiones, la edad de inicio y las manifestaciones clínicas. Tiene una marcada predilección por la población japonesa y es considerada como casi exclusiva de esta población, aunque estudios recientes indican que puede estar infradiagnosticada en la población occidental.

La mayor frecuencia de la enfermedad en Japón se ha relacionado con un rango normal de repeticiones mayor que en la población caucásica. Se caracteriza por una combinación variable de demencia, ataxia, corea, mioclonus, epilepsia y trastornos psiquiátricos.<sup>(17,23)</sup>

### **Ataxias episódicas**

Las ataxia episódicas comprenden un grupo de trastornos causados por mutaciones en los genes de los canales iónicos, clínicamente se caracterizan por ataques de duración variable, que pueden estar asociados a otros síntomas neurológicos. Hasta la fecha han sido identificados ocho subtipos genéticos. Se transmiten con herencia autosómica dominante y son eminentemente tratables.

La ataxia episódica tipo 1 (EA1) o ataxia episódica con mioquimias comienza en la infancia o adolescencia temprana y asocia mioquimias intercríticas en cara y extremidades (evidentes mediante electromiografía), con breves accesos de inestabilidad, temblor y disartria. Los accesos se previenen con acetazolamida o difenilhidantoína. La EA1 está causada por mutaciones en el gen KCNA1, en 12p13, que codifica el canal de potasio, dependiente de voltaje KCNA1, muy abundante en el cerebelo y los nervios periféricos.<sup>(2,6,8,17,18)</sup>

En la ataxia episódica tipo 2 (EA2) se han descrito mutaciones en el gen CACNL1A4, relacionado con los canales del calcio en 19p13. Comienza en la infancia y cursa con ataques de ataxia, vértigo, náuseas y cefalea, pero sin mioquimia, que duran horas o días y se precipitan por tensión emocional, fatiga o ingesta de café o etanol; pueden concurrir nistagmo interictal, ataxia permanente y atrofia del vermis cerebeloso. Las crisis de ataxia responden a la profilaxis con acetazolamida.<sup>(2,6,8,15,16)</sup>

La ataxia episódica tipo 3 (EA3) tiene una edad de comienzo que varía entre 1 y más de 40 años; cursa con ataxia, vértigo, acúfenos, frecuentemente cefalea, diplopía o borrosidad visual y mioquimia interictal. El cuadro suele mejorar con el uso de acetazolamida. El gen responsable de EA3 se localiza en 1q42.<sup>(2,6,8,15,16)</sup>

La ataxia episódica tipo 4 (EA4) o ataxia vestibulocerebelosa periódica se asocia a episodios de vértigo, diplopía y ataxia ligera o moderada, de duración variable desde algunos minutos a varias semanas, y comienzo a los 23 años como promedio. Se han hallado defectos en el seguimiento ocular y la supresión del reflejo vestibulo-ocular, además de nistagmo evocado por la mirada en estos pacientes; parte de ellos desarrolla ataxia progresiva. La EA4 responde a la profilaxis con dimenhidrinato.<sup>(2,6,8,15,16)</sup>

La ataxia episódica tipo 5 (EA5) es causada por una mutación puntual en CACNB4 (2q22-q23), que origina el cambio de un aminoácido (C104F) en la subunidad  $\beta$ 4 de los CCDV. Se describió en una estirpe francocanadiense y el cuadro clínico asemejó a EA2 en síntomas (ataxia y vértigo), duración, nistagmo interictal y respuesta a acetazolamida; la principal diferencia es la mayor edad de comienzo.<sup>(2,6,8,15,16)</sup>

La ataxia episódica tipo 6 se describió en un niño de 10 años que presentó episodios transitorios de ataxia y disartria, además de epilepsia, migraña y hemiplejía alternante. Se identificó una mutación heterocigota en SLC1A3 (5p13), gen que codifica el transportador de aminoácidos excitadores (EAAT, GLAST), que sugirió recaptación anómala de glutamato como causa del cuadro neurológico.<sup>(2,6,8,15,16)</sup>

## Conclusiones

Los nuevos avances en el campo de la biología molecular han permitido en los últimos años una mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos vinculados al sistema nervioso central y sus patologías. Al mismo tiempo, estos han determinado una nueva visión de numerosas enfermedades, entre ellas las ataxias hereditarias.

Se han desarrollado nuevas formas de estudio que posibilitan la confirmación, con un alto índice de exactitud. Sin embargo, lo expuesto hasta aquí pone en evidencia la complejidad de estas entidades y la necesidad de un correcto diagnóstico clínico, que permita la selección entre aquellos estudios moleculares que provean finalmente la confirmación diagnóstica.

Finalmente, como hemos observado en esta actualización, las heredoataxias conforman un amplio espectro de enfermedades donde la clínica y la genética se complementan, para llegar a un correcto diagnóstico y adecuado asesoramiento.

No obstante, los avances que se esperan en el tema, que hacen que cualquier actualización se transforme en incompleta, una vez editada, creemos que los conceptos básicos y el reconocimiento clínico de estas enfermedades seguirán siendo esenciales, no sólo para el diagnóstico, sino para posibilitar la correcta orientación de futuros proyectos de investigación.

## Referencias Bibliográficas

1. Velázquez Pérez L. Introducción al estudio de las ataxias espinocerebelosas. En: Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Diagnóstico, pronóstico y evolución. 3ª ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.p.1-26.
2. Rosenberg NR. Classification of the Spinocerebellar Ataxias. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JA. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2015.p.451e.
3. Klockgether T. Ataxias. En: Goetz CG. Textbook of Clinical Neurology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.p.765-780.
4. Steinlin M. Non-progressive congenital ataxias. Brain Dev .1998 [citado 25 ago 2017]; 20(4):199-208.Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0387760498000199>
5. Sattar S, Gleeson JG. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. Dev Med Child Neurol. 2011[citado 25 ago 2017]; 53(9):793-798.Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2011.04021.x>

6. Pandolfo M, Manto M. Cerebellar and Afferent Ataxias. *Continuum*. 2013[citado 25 ago 2017]; 19 (5): 1312-1343. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/24092292>
7. Ghizoni Teive HA. Ataxias. En: Micheli F, Luquin-Puido MR. *Movimientos Anormales, Clínica y terapéutica*. Buenos Aires: Panamericana; 2015. p. 423-448.
8. Subramony SH, Xia G. Disorders of the Cerebellum, Including the Degenerative Ataxias. En: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6<sup>ta</sup> ed. Miami: Elsevier Saunders; 2016. p. 1802-1823.
9. Berciano J, Polo JM, Infante J, Zarranz JJ. Enfermedades degenerativas Espinales y espinocerebelosas. En: Zarranz JJ. *Neurología*. 5<sup>ta</sup> ed. España: Elsevier; 2013. p. 523-536.
10. Holloway TP, Rowley SM, Delatycki MB, Sarsero JP. Detection of interruptions in the GAA trinucleotide repeat expansion in the FXN gene of Friedreich ataxia. *Biotechniques*. 2011[citado 25 ago 2017]; 50(3):182-186. Disponible en: <https://www.future-science.com/doi/10.2144/000113615>
11. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis and molecular genetics. *J Neurol Sci*. 2011[citado 27 sep 2017]; 303(1-2): 1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3062632/>
12. Saccá F, Puorro G, Antenora A, Marsili A, Denaro A, Piro R, *et al*. A combined nucleic acid and protein analysis in Friedreich ataxia: implications for diagnosis, pathogenesis and clinical trial design. *PLoS One*. 2011[citado 29 sep 2017]; 6(3): 17627. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017627>
13. Schmucker S, Puccio H. Understanding the molecular mechanisms of Friedreich's ataxia to develop therapeutic approaches. *Hum Mol Genet*. 2010[citado 29 sep 2017]; 19(R1): 103-110. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/19/R1/R103/624761>

14. Rosenberg NR. Ataxic Disorders. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JA. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 2626-2631.
15. Wood N. Cerebellar Ataxias and Related Conditions. En: Clarke Ch, Howard R, Rossor M, Shorvon S. Neurology: A Queen Square Textbook. 2<sup>th</sup> ed. London: Wiley-Blackwell; 2016. p. 629-643.
16. Ropper AH, Samuels A. Degenerative Diseases of the Nervous System. En: Adams & Victor's Principles of Neurology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2014. p.1060-1131.
17. Cortés Velarde M, Martínez Rivera M, Menéndez González M. Otros parkinsonismos de base genética: ataxias espinocerebelosas, síndrome temblor-ataxia asociado a premutación x frágil y xantomatosis cerebrotendinosa. Rev Neurolog. 2012[citado 29 sep 2017]; 54 (Supl 4): 83-92. Disponible en: [www.revneurol.com/sec/resumen.php?id=2012521](http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?id=2012521)
18. Saunders-Pullman RJ, Bressman SB, Rosenberg RN. Autosomal Recessive Ataxias. En: Rowland LP, Pedley TA. Merritt's Neurology. 12<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott & Williams; 2014.p.359-366.
19. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grysby J, Zhang L, Brunberg JA, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. AJHG. 2003[citado 11 may 2015]; 72(4):869-878. Disponible en: [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(07\)60609-0](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(07)60609-0)
20. Goodlin Jones BL, Tassone F, Gane LW, Hagerman RJ. Autistic spectrum disorder and fragile X permutation. J Dev Behav Pediatr. 2004[citado 22 feb 2015]; 25(6): 392-398. Disponible en: [https://journals.lww.com/jrnldb/Abstract/2004/12000/Autistic\\_Spectrum\\_Disorder\\_and\\_the\\_Fragile\\_X.2.aspx](https://journals.lww.com/jrnldb/Abstract/2004/12000/Autistic_Spectrum_Disorder_and_the_Fragile_X.2.aspx)

21. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. En: Harding AE, Deufel T. Inherited ataxias. New York: Raven; 1993.p.1-14.

22. González Zaldívar Y, Almaguer Mederos LE, Laffita Mesa JM, Vázquez Mojena Y, Sánchez Cruz G, Cruz Mariño T, *et al.* Primeras familias diagnosticadas con la enfermedad de Machado Joseph en la población cubana. CCM. 2012[citado 29 sep 2017]; 16(3 Supl 1). Disponible en: [www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/882/0](http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/882/0)

23. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol. 2010[citado 2 oct 2017];9(9):885-894. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442210701836>

24 Rodríguez Pupo JM, Díaz Rojas YV, Rojas Rodríguez Y, Rodríguez Batista Y, Núñez Arias E. Actualización en enfermedad de Huntington. CCM. 2013 [citado 2 oct 2017]; 17 (4 Supl1):546-557.Disponible en:[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812013000500003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000500003&lng=es)

25 Laffita Mesa JM. Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. Fundamentos Moleculares de la Predisposición genética a las Expansiones Trinucleotídicas en el gen ATXN2. Rev Anales Academ Cien Cuba. 2014[citado 2 oct 2017];4(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/172>