

Revista de Neuro-Psiquiatría, 61: 175-188, 1998

AVANCES EN LA COMPRESION DE LAS ATAXIAS HEREDITARIAS

Por LUIS TRELLES MONTERO

RESUMEN

Las ataxias hereditarias han constituido siempre un rompecabezas para el neurólogo. Las clasificaciones clínicas y anátomo-patológicas habiéndose mostrado impotentes para aprehenderlas a cabalidad. El desarrollo de la genética inversa y la biología molecular ha permitido por primera vez abordar su estudio de manera satisfactoria. Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes, como la atrofia olivoponto-cerebelosa (OPCA), la atrofia cerebelosa cortical familiar, la enfermedad de Machado Joseph, han recibido los apelativos ataxias espino cerebelosas (SCA) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. La biología y la genética moleculares han mostrado que en una mayoría de ellas la alteración genética consiste en la expansión de un triplete CAG. La enfermedad de Friedreich que es la ataxia recesiva por excelencia ha mostrado por primera vez que puede presentarse bajo fenotipos diferentes. Su mutación ha sido mapeada al cromosoma 9 y se ha demostrado que la anormalidad consiste en la expansión intrónica de un triplete.

SUMMARY

Clinical and neuropathological classifications of the hereditary ataxias have been unsuccessfull to explain them. More recently molecular biology and linkage genetics have proved to be much more informative to provide a more comprehensive classification. The autosomal dominant ataxias (OPCA, Familial cortical cerebellar atrophy, Machado Joseph disease) have been rename: spino cerebellar ataxias (SCA): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. The locus of the syndromes have been mapped and the mutations studied. An expansion of CAG repeats is the molecular basis of the disease in a majority to these ataxias. Often one genotype is manifested as multiples fenotypes. In Friedreich ataxia, the most conspicuous of the recessive autosomic ataxias the mutation consists in an intronic amplification.

PALABRAS-CLAVE: Ataxia, hereditaria, genética, ataxia de Friedreich.

KEY WORDS : Ataxia, hereditary, genetics, Friedreich ataxia.

El maestro GARCIN definió la ataxia¹ como un disturbio de la coordinación que, independientemente de una debilidad motora, altera la dirección y extensión del movimiento voluntario y perturba la contracción muscular tónica, voluntaria o refleja, para mantener el equilibrio y la postura. Dividió las ataxias en quinéticas (alteración en la coordinación de un movimiento voluntario) y estáticas o posturales. Desde el punto de vista de su lesión causal las clasificó en sensitivas o tabéticas, cerebelosas y laberínticas. En las líneas que siguen nos ocuparemos de un tipo: las ataxias cerebelosas hereditarias.

El cerebelo puede afectarse de diversas maneras y por variados mecanismos fisiopatológicos. En realidad prácticamente toda afección susceptible de alterar el SNC puede lesionar el cerebelo y provocar un síndrome de naturaleza cerebelosa. Malformaciones congénitas (como la agenesia o la hipoplasia cerebelosa o la malformación de Arnold Chiari tipo II), defectos metabólicos (como la enfermedad de Refsum, las leucodistrofias, las aminoacidurias, la deficiencia en la piruvato decarboxilasa), la esclerosis en placas, infecciones virales (varicela zoster, herpes simple, mononucleosis infecciosa, enterovirus), infecciones bacterianas piógenas (abscesos o tromboflebitis del seno transversal), la tuberculosis, afecciones parasitarias (cisticercosis), tumores (astrocitoma fibrilar, meduloblastoma, hemangioma), algunos síndromes paraneoplásicos, lesiones vasculares (infartos y hemorragias), traumáticas y hereditarias.

El grupo de las ataxias hereditarias ha representado siempre un rompecabezas para el neurólogo, que nunca ha estado satisfecho con las clasificaciones propuestas. La más aceptada en épocas pasadas era la de GREENFIELD o modificaciones de su clasificación como la que

propusieron ADAMS y VICTOR², que está basada en la topografía de las alteraciones histopatológicas, a saber:

- 1) Las Ataxias hereditarias predominantemente espinales: ataxia de Friedreich y ataxias espinales no Friedreich.
- 2) Las ataxias predominantemente cerebelosas:
 - a) Las atrofia cerebelosas corticales: la atrofia cerebelo-olivar de Holmes y la atrofia cerebelo cortical tardía de Marie-Foix y Alajouanine.
 - b) Las atrofia cerebelo-tronco cerebral: la atrofia olivo ponto cerebelosa de Déjérine y André-Thomas (OPCA); la atrofia dentato rubro pálido luisiana de Ramsay Hunt. La OPCA comprende sobretodo las ataxias hereditarias: SCA1 y SCA2³

Las clasificaciones principalmente neuropatológicas (como la de ADAMS y VICTOR) derivan de una primera clasificación enunciada hace muchos años por HOLMES⁴. Han dominado la neurología durante más de cien años, específicamente desde la descripción de las dos formas más frecuentes de ataxia hereditaria: la enfermedad de Friedreich en 1876 y la atrofia olivo ponto cerebelosa en 1882. Mas recientemente HARDING⁵ propuso una clasificación clínica de las atrofia autosómicas dominantes que aunque no ha resistido al análisis genético tiene un mérito histórico en el desarrollo del estudio de esta patología. HARDING clasificó las atrofia autosómicas dominantes (ADCA) en:

- 1) ADCA 1: la más frecuente se caracteriza por una oftalmoplejia supranuclear, atrofia óptica, síntomas de ganglios basales, demencia y amiotrofia.
- 2) ADCA 2: tiene como característica adicional una degeneración macular.
- 3) ADCA 3: se presenta con un síndrome cerebeloso puro. Correspondería a las formas cerebelosas de la clasificación de ADAMS. Se ha demostrado que es un

grupo heterogéneo desde el punto de vista genético⁶. Una de las formas correspondería a la SCA 5 (ver más adelante).

El desarrollo de la genética inversa ha permitido caracterizar las atrofas espino cerebelosas de manera precisa^{7,8}, habiéndose demostrado que ni las clasificaciones neuropatológicas ni las clínicas pueden etiquetarlas adecuadamente. En efecto la genética molecular ha puesto en evidencia que un mismo fenotipo puede corresponder a varios genotipos y por lo tanto a diferentes enfermedades. De esta manera la atrofia olivo ponto cerebelosa se ha fragmentado. Por otro lado fenotipos diferentes, como la forma clásica de la enfermedad de Friedreich con abolición de ROT y una enfermedad similar pero con ROT conservados son la misma enfermedad con expresión clínica diferente. Siguiendo a SUBRAMONY⁹ emplearemos la siguiente clasificación de las ataxias hereditarias:

Autosómicas Dominantes

Las primeras cuatro formas se presentan clínicamente y anatómicamente con lesiones en el tronco cerebral, ganglios basales, médula, retina o sistema nervioso periférico¹⁰

- 1) Ataxia espino cerebelosa I (SCA1): cromosoma 6p. Puede presentarse como una atrofia olivo ponto cerebelosa.
- 2) Ataxia espino cerebelosa II (SCA2): cromosoma 12q. Con mucha frecuencia se presenta como una atrofia olivo ponto cerebelosa.
- 3) Ataxia espino cerebelosa III (SCA3) o enfermedad de Machado Joseph: cromosoma 14q.
- 4) Ataxia espino cerebelosa IV (SCA4): cromosoma 16q.
- 5) Ataxia espino cerebelosa V (SCA5): cromosoma 11 (centromérico). Es una

de las formas de las atrofas cerebelosas corticales.

- 6) Ataxia espino cerebelosa VI (SCA6): cromosoma 19p.
- 7) Ataxia espino cerebelosa VII (SCA7): cromosoma 3p.
- 8) Atrofia dentato rubro pálido luisiana: cromosoma 12.
- 7) Ataxia dominante con retinopatía: cromosoma 3.
- 8) Ataxia episódica de herencia dominante con miokimia: cromosoma 12.
- 9) Ataxia episódica de herencia dominante: cromosoma 19.

Es importante señalar que varias de estas ataxias se deben a expansiones alélicas de un triplete CAG: SCA1, 2, 3, 6, 7 y la atrofia dentato rubro pálido luisiana.

Autosómicas recesivas

- 1) Enfermedad de Friedreich: cromosoma 9.
- 2) Ataxia con déficit selectivo de vitamina E: cromosoma 8.
- 3) Abetalipoproteinemia: gen microsomal trygliceride transfer protein.
- 4) Ataxia telangiectasia: cromosoma 11.

MITOCONDRIALES

Ligadas al cromosoma X

A continuación expondremos las más importantes de estas enfermedades.

ATAXIAS HEREDITARIAS DOMINANTES

Ataxia espino cerebelosa tipo I

Esta enfermedad ha sido descrita en diferentes etnias. La edad de inicio varía entre los 6 y 74 años pero la mayoría de los pacientes debutan la enfermedad más allá de los 20 años. La alteración comienza por

general con una ataxia de la marcha (desequilibrio) asociada a una disartria. Siendo la ataxia de la marcha más acentuada que la de los miembros. Otros signos precoces son un nistagmus y una hiperreflexia osteo tendinosa. La enfermedad progresa poco a poco por un incremento de la ataxia, lentificación de los movimientos sacádicos oculares y oftalmoparesia por limitación de los movimientos de versión. El paciente pierde la locomoción en un tiempo superior a los diez años. Los signos tardíos incluyen ataxia, hiperreflexia osteotendinosa, asociada a menudo con hiporreflexia distal aquiliana, disfagia y parálisis de la mirada. La palabra se vuelve nasal y puede aparecer una parálisis bulbar y de la lengua lo que implica la posibilidad de una neumonía por aspiración. Frecuentemente, pero no siempre, se produce al final de la enfermedad un moderado deterioro intelectual, pudiendo ocurrir un aumento del tono y movimientos distónicos. Un síndrome parkinsoniano o aquinético no ha sido descrito en esta enfermedad. La dolencia dura en promedio 15 años, pero los casos juveniles evolucionan más rápido. Para BURK *et al*⁹ son característicos de la SCA1: la asociación a la ataxia de signos piramidales, palidez de papila y disartria, lo que permitiría distinguirla de las SCA 2 y 3.

El examen auxiliar convencional más importante es la resonancia magnética (RM) que muestra un cuadro frustro de atrofia olivo ponto cerebelosa (OPCA), es decir una atrofia de los hemisferios cerebelosos, de los núcleos del puente, del pedúnculo cerebeloso medio, del bulbo (disminución de la protuberancia olivar), de la médula cervical y una dilatación del IV ventrículo. Estas anomalías pueden ser poco visibles, lo que permite diferenciarla de la SCA2 en que la atrofia de las estructuras señaladas es muy importante⁹. Los estudios por espectroscopía protónica

por resonancia magnética muestran una disminución de la proporción N-acetilaspártato/creatina en el puente. Este hallazgo está presente tanto en los enfermos como en los portadores sanos, aunque en estos últimos en menor intensidad¹¹.

Neuropatológicamente el desorden se caracteriza por una pérdida severa de las células de Purkinje, de las células granulares y en menor grado de las del núcleo dentado del cerebelo. Existe además reducción de las neuronas de los núcleos del puente, desmielinización del pedúnculo cerebeloso medio y atrofia celular en la oliva bulbar. Los fascículos espino cerebelosos y los cordones posteriores están algo desmielinizados. Hay pérdida de motoneuronas medulares.

Los estudios genéticos mapearon la enfermedad al brazo corto del cromosoma 6 (6p22-23). La mutación consiste en la presencia de un triplete inestable, en el gen correspondiente, cuyo producto ha sido llamado ataxina 1. Normalmente el gen de la ataxina 1 tiene un triplete CAG que se repite de 6 a 39 veces. En los enfermos con SCA1 tiene entre 41 a 81 repeticiones. La entidad se asocia con anticipación y el número de repeticiones se correlaciona inversamente con la edad de inicio; la severidad del cuadro es mayor cuando hay más repeticiones. Se ha encontrado que la inestabilidad es más grande cuando la transmite el padre. En efecto cuando la madre es la portadora de la mutación sus hijos tienen una cantidad similar de repeticiones, mientras que cuando el padre es el transmisor los hijos nacen con un mayor número de repeticiones a las que tenía el padre. En los individuos normales los alelos tienen una secuencia tal que la repetición CAG es interrumpida por un triplete CAT. En los individuos que sufren la enfermedad y tienen un número limítrofe de repeticiones (39 ó 40) el triplete CAT no existe.

El gen de la ataxina 1 se expresa en todas las células; en los linfoblastos se ha encontrado que ambos alelos, el normal y el patológico, son expresados. Se ha demostrado¹ que tanto el gen normal como el anormal son transcritos y que ambas ataxinas 1, normal y anormal, pueden detectarse en los tejidos de individuos con SCA1. Técnicas inmunocitoquímicas han mostrado que la ataxina, salvaje y mutada, se localizan en el núcleo y el citoplasma de las células de Purkinje, pero predomina en el citoplasma de otras neuronas y de las células de otros órganos. Todo induce a pensar que la ataxina 1 anormal ejerce una acción tóxica sobre algunas neuronas, que se debería a una ganancia de función probablemente por la interacción con otra proteína o con un factor de transcripción. Sólo se lesionarían las células que contienen la segunda proteína. Los animales transgénicos desarrollan una ataxia y neuropatológicamente muestran una pérdida de células de Purkinje y ectopias de estas mismas células.

La ataxia espino cerebelosa tipo II (SCA II)

Esta enfermedad fue originalmente descrita en Cuba en 1990 y ha sido mapeada al brazo largo del cromosoma 12¹ (12q23-24). Clínicamente se parece a la SCA1 pero los enfermos se presentan con una gran lentitud en los movimientos sacádicos de los ojos (lo que hace raro un nistagmus) y con frecuencia hiporreflexia OT en los miembros superiores, lo que es muy raro en la SCA1. Por otro lado se puede acompañar como signo prominente de fasciculaciones en la cara y miembros. Desde el punto de vista de la imageneología por RM es la OPCA más clásica con atrofia del vermis y hemisferios cerebelosos, del pedúnculo cerebeloso superior, puente y oliva bulbar. El acentuado fenotipo de OPCA en la RM, la alteración masiva de los

movimientos sacádicos y la hiporreflexia OT la diferencian de la SCA3 y de la SCA1 que raramente tiene lentificación de los movimientos sacádicos. Sin embargo es bastante difícil hacer fenotípicamente el diagnóstico diferencial entre las SCA 1 y 2.

Desde el punto de vista neuropatológico presenta pérdida de las células de Purkinje y de los granos del cerebelo, disminución de las neuronas de la oliva bulbar y atrofia del locus niger, fibras ponto cerebelosas y motoneuronas medulares. Se ha sugerido que se acompaña de anticipación lo que indicaría que se trataría de otra enfermedad por amplificación de tripletes. No habiéndose descrito la mutación no es posible identificarla con certeza, por lo que no se conoce su frecuencia ni su distribución, sin embargo se la ha encontrado en Europa por lo que no está confinada a la isla de Cuba. Aunque no ha sido todavía identificado el gen su producto ha sido designado como ataxina 2.

La ataxia espino cerebelosa tipo III o enfermedad de Machado Joseph

La enfermedad de Machado Joseph fue descrita, entre los años 1970 y 1977, en individuos de origen Portugués Azóreo que vivían en los USA^{1,12}. En la actualidad sabemos que se trata de una ataxia autosómica dominante ampliamente diseminada en el mundo, habiéndose encontrado en Europa (Alemania, Francia), en USA en individuos de origen no portugués, chinos, japoneses etc. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una gran variabilidad fenotípica al interior de las familias que la sufren. Podría decirse que sus características más saltantes son: ataxia cerebelosa, signos piramidales y oftalmoplejia externa progresiva, asociadas en mayor o menor grado con la presencia de protusión de los ojos.

amiotrofia y distonía. La primera familia descrita por NAKANO tuvo una edad de inicio promedio alrededor de los 40 años y tenía una ataxia, hiporreflexia y atrofia muscular. La familia descrita por ROSENBERG (1976) se caracterizaba por un inicio más precoz, gran espasticidad, rigidez extrapiramidal y ROT vivos. El estudio histológico mostró una pérdida celular en el locus niger y cuerpo estriado, mientras que la corteza cerebelosa y la oliva bulbar estaban respetadas. Una familia distinta descrita por WOODS y SCHAUMBERG¹ tenía ataxia, oftalmoparesia, signos piramidales y rigidez extrapiramidal. La histología reveló también pérdida celular en el locus niger, núcleos del puente y astas anteriores. ROMANUL describió dos miembros de una familia que comenzaron con un cuadro parkinsonoide que fue reemplazado por una ataxia, hiporreflexia y amiotrofia. Clínicamente el distintivo de la enfermedad es, como ya se ha señalado su variabilidad fenotípica al interior de una misma familia. La RM muestra cambios tróficos moderados en el cerebelo y el tronco cerebral. Se ha sugerido que la enfermedad se presenta frecuentemente con una marcha inestable y dificultades de la palabra. Otros signos observados durante los 10 primeros años del cuadro incluyen: signos piramidales, nistagmus, parálisis de la mirada, amiotrofia y arreflexia distal, aunque esta última puede ocasionalmente ser generalizada. Un apreciable número de pacientes tienen dificultades de la marcha debidas a la presencia de aquinesia, distonía y rigidez¹, que pueden mejorar con Ldopa.

La enfermedad se debe a una mutación en un gen situado en el cromosoma 14 (14q24.3-q32). Este gen codifica para una proteína llamada ataxina 3, cuya función no se conoce pero que se halla localizada en el citoplasma de numerosas células en todo el cuerpo y en todo el encéfalo (en las neuronas se localiza en el citoplasma y

en las dendritas proximales). Se la encuentra aún en aquellas neuronas de lugares que no presentan anormalidades histopatológicas¹³. En los ganglios basales sólo un grupo de neuronas, no identificadas, expresa la ataxina 3. La mutación causante de la enfermedad consiste en la amplificación de un triplete CAG, que normalmente varía entre 12 y 40 repeticiones. En los enfermos el triplete se repite más extensamente, entre 66 y 84¹ veces. Los pacientes con signos extrapiramidales y espasticidad tenderían a tener una mayor amplificación. Existen indicios que en las regiones afectadas por la enfermedad (globus pallidum, puente y médula espinal) la proteína anormal se encuentra no sólo en el citoplasma sino también en el núcleo celular¹¹. Lo cual permite emitir la hipótesis que la amplificación le hace ganar una función, como interactuar con un factor de transcripción que le permite entrar al interior del núcleo de la neurona, afectando su función. En esta enfermedad se ha descrito también el fenómeno de anticipación. Se han realizado estudios para evaluar si existe una relación entre el tamaño de la expansión CAG y el grado de atrofia cerebelosa y del tronco cerebral¹⁴. Se encontró que a mayor número de repeticiones del triplete hay una mayor atrofia del cerebelo y del tronco cerebral. Sin embargo esta atrofia depende también de la edad del paciente, aumentando proporcionalmente a su edad. Ambos factores siendo independientes.

La ataxia espino cerebelosa tipo IV

Una forma de ataxia de transmisión autosómica dominante ha sido descrita en una familia de Utah y mapeada al cromosoma 16¹⁵. La enfermedad se caracterizaría por una pérdida sensitiva importante y ataxia, que podría parcialmente estar en relación con el déficit de la propiocepción.

Ataxia espino cerebelosa tipo V

La enfermedad ha sido descrita en una familia descendiente de los abuelos de Abraham Lincol. Se caracteriza por síntomas exclusivamente cerebelosos sin extensión a otras porciones del sistema nervioso central, salvo en un número muy reducido de casos en que los pacientes muestran signos oculomotores, piramidales o bulbares. El locus ha sido mapeado al cromosoma 11. No hay datos anatomopatológicos. Se ha sugerido que los casos descritos por RICHTER *et al.* 1950 y HOFFMAN *et al.* 1972) bajo el título de ataxia cerebelosa pura de inicio en el adulto podrían sufrir de esta misma anomalía¹.

La ataxia espino cerebelosa VI (SCA6)

La enfermedad predomina en determinadas etnias, habiéndose encontrado que en Japón representa el 31% de las ataxias hereditarias, cediéndole el paso únicamente a la SCA3 que representa el 39%. En USA la enfermedad representa el 5 a 10% de las ataxias hereditarias, en Alemania el 10% y en Francia el 1 a 2%¹⁶. Comienza hacia los 50 años, en lo que difiere de las otras SCA que debutan entre 30 y 40 años.

Clínicamente se caracteriza por una ataxia de la marcha y los miembros asociada a una disartria. Muchos pacientes tienen un nistagmus horizontal y algunos limitaciones de los movimientos laterales y hacia arriba de los ojos. Tardíamente se asocian movimientos involuntarios y una distonía¹⁷. La RM muestra una atrofia cerebelosa con respeto relativo del tronco cerebral. Este hecho la diferencia de las SCA 1, 2 y 3 en que existe un cuadro de atrofia troncal.

La enfermedad se debe a una expansión de un triplete CAG situado en el gen codante para la subunidad alfa 1 de los canales de calcio dependientes del voltaje

tipo P y Q. La expansión contrariamente a la de las otras ataxias por expansión de CAG es relativamente pequeña: de 20 a 30 repeticiones (normal 4 a 18 repeticiones). Este gen se halla situado en cromosoma 19 y se encuentra mutado en otras dos enfermedades: la migraña hemipléjica y la ataxia episódica tipo 2 (EA2).

La Atrofia Dentato-rúbrica-pálido-luisiana

Esta enfermedad es sobre todo prevalente en Japón donde se la ha evaluado en 0.2 a 0.7/100000 habitantes¹⁸. La edad de inicio de la alteración variando entre los 6 meses y los 60 años, con una gran anticipación, al punto que los hijos pueden iniciar la enfermedad 35 años antes que los padres. Hay ocasiones en que una persona joven hace la enfermedad sin que todavía haya comenzado en su padre portador del gen anormal, por lo que puede aparecer como esporádica. Entre nosotros hay que tener esto en cuenta pues podría ocurrir que el padre hubiese muerto antes de desarrollar la enfermedad y como no es raro que el paciente tenga un conocimiento pobre de sus antecedentes familiares, podemos errar en el diagnóstico por considerar que nuestro paciente sufre de una enfermedad esporádica y no familiar. Una característica clínica importante es la gran variabilidad fenotípica de la enfermedad al interior de una misma familia¹. Sin embargo puede decirse esquemáticamente que las formas juveniles toman a menudo el aspecto de una epilepsia mioclónica con demencia y curso rápido, mientras que los pacientes con inicio tardío (forma adulta tardía) cursan con una ataxia cerebelosa, asociada a una coreoatetosis y demencia¹⁹. Otros signos incluyen psicosis, sacadas oculares lentas, diskinesias, rigidez, bradikinesia e hiperreflexia. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la corea de Huntington y la enfermedad de Machado Joseph. Histopatológicamente

hay pérdida de neuronas en el núcleo dentado, núcleo rojo, globo pálido y núcleo de Luys. Las neuronas de Purkinje y los granos del cerebelo están respetados.

Los estudios genéticos han demostrado que la alteración se haya localizada en un gen situado en el cromosoma 12p. Consiste también en la amplificación de un triplete CAG. Normalmente los alelos, en este locus, contienen de 7 a 34 repeticiones CAG mientras que en los enfermos las repeticiones CAG se amplían a 54 a 75 tripletes. La expansión se localiza en un exón y los pacientes tienen un alelo normal y el otro con la expansión. En los Estados Unidos se ha encontrado que un síndrome llamado "el Haw River syndrome" se debe a la misma expansión. Los pacientes sufren de un cuadro atáxico con demencia pero sin mioclonus. La mayoría de los pacientes son adultos. En estos casos la RM muestra una atrofia del puente y del tronco cerebral asociada a una atrofia cerebelosa y a hiperintensidades RM en la sustancia blanca del centro oval. Un grupo de investigadores¹⁴ ha encontrado que la expansión es de menor tamaño en las células de Purkinje y en los granos del cerebelo que en la sustancia blanca, por lo que parecería predominar en los oligodendrocitos.

Se ha demostrado¹⁵ que los japoneses tienen normalmente un alelo con un mayor número de repeticiones CAG que los europeos y norteamericanos, lo que podría explicar el predominio de la enfermedad en este grupo étnico.

El ADNc ha sido clonado por dos grupos de investigadores^{20,21}. Los resultados sugieren una proteína de 1185 aminoácidos codificados por 4300 pares de bases, cuyo peso molecular es de 125 Kilodaltons. Se trata de una proteína citoplasmática sin expansiones membranas, que se ha encontrado en el citoplasma de muchas neuronas y en sus dendritas. Parecería

estar ausente del axón y el núcleo. Los estudios parecen demostrar que las células de los enfermos contienen dos proteínas de distinto peso molecular: la normal y la patológica. Por analogía con la corea de Huntington se ha sugerido que la proteína anormal posee una secuencia poliglutamina excesivamente larga lo que le permitiría interactuar con otra u otras proteínas, que le conferirían un rol neurotóxico. Sólo se destruirían las neuronas en las que existe la proteína que actúa como cofactor.

Ataxia dominante con degeneración retiniana

Cuando una degeneración retiniana se produce asociada a una ataxia parece concordar al interior de familias, por lo que se ha sugerido que representa un fenotipo especial. La edad de inicio varía entre 6 meses a 60 años, los niños pudiendo volverse sintomáticos antes que sus padres. El comienzo de los síntomas puede ser la ataxia o la pérdida visual, la retinopatía comenzando a menudo por la mácula. Otros síntomas pueden ser: hiperreflexia osteotendinosa, Babinski y movimientos sacádicos lentos. La alteración en la percepción del azul y el amarillo parecen ser un signo precoz. El electroretinograma puede ayudar en el diagnóstico. Neuropatológicamente la enfermedad se caracteriza por una atrofia olivo ponto cerebelosa asociada a una pérdida de células retinianas ganglionares. El locus ha sido mapeado al cromosoma 3p²²

Ataxia paroxística cerebelosa dominante

La ataxia paroxística dominante es una entidad heterogénea desde el punto de vista genético. Una forma ha sido asociada con una mutación en el gen del canal de potasio dependiente del voltaje situado en el cromosoma 12 (12p13). La mutación es puntual y se caracteriza

fenotípicamente por ataques breves de desbalance que duran segundos o minutos, precipitados a menudo por ejercicios o por sorpresas. Se presenta en la niñez temprana y no se encuentran signos cerebelosos interictales, pero descargas miokímicas pueden observarse en los músculos²³. Los síntomas responden a la administración de acetazolamida. Se la conoce con el nombre de ataxia episódica tipo 1 (EA1).

Otra forma de ataxia paroxística, abolida por la acetazolamida, ha sido identificada. Se trata de una enfermedad en la que las crisis de ataxia son más duraderas (varias horas o varios días), comienzan en la niñez tardía o en la adolescencia y son precipitadas por la fatiga o el ejercicio. Las crisis se caracterizan por una disfunción cerebelosa medial con ataxia, nistagmus, disartria y vértigo. Entre las crisis estos pacientes tienen signos oculomotores y cerebelosos y en algunos puede instalarse una ataxia progresiva. La enfermedad ha sido asociada a una mutación en el gen que codifica para la subunidad alfa 1 del canal de calcio dependiente del voltaje llamado P/Q²⁴. La mutación es tal que produce una detención de la transcripción y una ausencia de canal o por lo menos a presencia de canales truncados. El gen se halla en cromosoma 19 (19p). Esta forma de ataxia se conoce con el nombre de ataxia episódico tipo 2 (EA2). La Migraña hemipléjica familiar se debe a una mutación en el mismo gen pero se trata de mutaciones puntiformes sin sentido que producen un canal con funciones algo diferentes de las normales.

Recientemente se ha localizado en el cromosoma 1 (1p) otra forma de ataxia episódica sensible a la acetazolamida. Se asocia con síntomas coreoatetósicos y espasticidad¹⁸.

Las ataxias episódicas que hemos descrito son puras y no se asocian con un cuadro de confusión mental. Existe por

otro lado un tipo de ataxias que se presentan acompañadas de confusión mental. La mayoría de estos desórdenes son autosómicos recesivos. Uno de ellos está representado por una deficiencia en la carboxilasa y responde muy bien a la biotina. Otra es la relativamente común heterozigosis femenina ligada al X y que se debe a una deficiencia en la ornitina transcarbamilasa¹⁸.

LAS ATAXIAS HEREDITARIAS RECESIVAS

La Enfermedad de Friedreich (AF)

Es la más común de las ataxias recesivas y probablemente la más famosa. Afecta 1/50,000 individuos y tiene una proporción de portadores de 1 a 120. Comienza por lo general al final de la primera década de vida o al inicio de la segunda. Muchas veces los padres son asintomáticos y la mayoría de los pacientes son los únicos enfermos en sus familias, aunque a veces un hermano puede también estar afectado. La enfermedad comienza en la mayoría de las veces con una ataxia progresiva de la marcha, sin embargo hay otros síntomas de inicio como disartria, tremor, vértigo, síntomas cardíacos y escoliosis.

La ataxia de la marcha es progresiva e invariablemente encontrada dentro de los dos años del inicio de la enfermedad. Por lo general existe una hiporreflexia osteo tendinosa, pero en algunas series hasta el 25% de los pacientes tienen una preservación de los reflejos bicipitales¹. Se asocian una disartria y una disminución de la propiocepción en los miembros inferiores. En el 50% de los casos hay un nistagmus. Mas tardíamente se desarrolla una disfagia, debilidad y amiotrofia así como un signo de Babinski. En 25% de los pacientes hay una atrofia óptica con pérdida de la visión y en 10% una sordera sensorial²². En

una pequeña proporción de individuos se presentan un temblor y una espasticidad. El electrocardiograma (EKG) es anormal en un 80% de los casos y entre 30 a 50% de estos pacientes desarrollan una enfermedad cardiovascular, que incluye palpitaciones, disnea y raramente angina. Puede haber una fibrilación auricular, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva y soplos. En 25% de los enfermos hay anomalías ecocardiográficas que se caracterizan por hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, hipertrofia septal asimétrica y disfunción global del ventrículo izquierdo. Menos del 10% de los pacientes desarrollan una diabetes que cuando aparece lo hace en promedio unos 10 años después del inicio de la enfermedad. En la ataxia de Friedreich son frecuentes anomalías esqueléticas como pié cavo y escoliosis.

El EMG revela una disminución de la amplitud de las respuestas sensitivas. La velocidad de conducción motora se ve afectada tardíamente en el curso de la afección. La RM es normal o muestra una moderada atrofia del cerebelo y del puente, sobretudo en los estadios tardíos de la evolución. 95% de los pacientes no pueden caminar a los 44 años.

La mutación que produce la enfermedad ha sido descrita por CAMPUZANO *et al.*²⁵ en el cromosoma 9 (9q13-q21) a nivel de un gen que codifica para una proteína llamada frataxina. La mutación consiste en la amplificación de un triplete GAA al interior de un intrón del gen. El gen contiene normalmente, en el intrón 1, un triplete GAA repetido entre 7 a 22 veces; en los individuos afectados el triplete GAA se expande de tal manera que los enfermos tienen de 120 a 1700 copias de repeticiones GAA. La frataxina es una proteína que contiene 120 aminoácidos y se expresa preferentemente en las áreas afectadas en la ataxia de Friedreich. Los

niveles más altos del transcripto se encuentran en el músculo cardíaco (todos los pacientes con AF tienen una cardiopatía que es la causa más importante de muerte prematura); niveles intermedios se hallan en el músculo esquelético y en el páncreas (10% de pacientes desarrollan una diabetes y 100% una reducción de secreción de insulina). En el SNC la expresión de frataxina es alta en la médula, algo más baja en el cerebelo y muy baja en la corteza cerebral. Esta distribución se correlaciona con los hallazgos anatómopatológicos que muestran una degeneración de los cordones posteriores y de las neuronas ganglionares, junto con una esclerosis de los fascículos espino cerebelosos y piramidales. GREENFIELD²⁶ encontró además una pérdida de células de Purkinje y degeneración del núcleo dentado así como una disminución de las células de Betz en el cortex cerebral.

Se ha encontrado que las expansiones más grandes se asocian con inicios más tempranos (anticipación) y un curso más rápido de la enfermedad. Se desconoce cómo una mutación localizada en un intrón puede conducir a degeneración celular. CAMPUZANO *et al.* ha propuesto que la expansión del triplete GAA interfiere con el procesamiento del ARN heterónimo nuclear (splicing) por lo que no se produce un ARN mensajero maduro y por lo tanto hay ausencia de proteína.

La frataxina ha sido identificada como una proteína mitocondrial codificada por un gen nuclear²⁷. La alteración mitocondrial podría explicar la razón por la cual el SNC y el corazón, que tienen un metabolismo exclusivamente oxidativo, son los órganos más afectados y más frecuentemente lesionados.

La Expansión de Tripletes

Vale la pena señalar que existen esquemáticamente dos tipos de afecciones genéticas con expansiones de tripletes.

Aquellas en las cuales la expansión está situada en un exón como en la SCA1 o la SCA3 y aquellas en las que está situado en un intrón como la enfermedad de Friedreich. En las primeras sólo se afecta el SNC, en las segundas se afectan varios órganos además del cerebro. En las expansiones exónicas de CAG la proteína traducida tiene una secuencia con un gran número de glutaminas (poliglutamina). Se la encuentra en todas las células aunque sólo se afecta un tipo de células: cerebelosas, ganglios basales, etc. (atrofias sistémicas). La pregunta que surge es ¿Cómo una mutación presente en todas las células sólo afecta a algunas de ellas? Todo orienta a pensar que la secuencia poliglutamina permite a la proteína interactuar con una segunda proteína: factor de transcripción u otro tipo de proteína que confiere al ligarse con la anormal una capacidad tóxica. Por lo menos en el caso de la corea de Huntington se ha encontrado al interior del núcleo inclusiones que podrían interferir con la función de otras proteínas nucleares. La Huntingtina es una proteína citoplasmática que se uniría a un factor de transcripción, por medio de su secuencia poliglutamina, con el que ingresaría en el núcleo donde se deposita interfiriendo con el tráfico normal de sustancias intranucleares o con el normal funcionamiento de factores de transcripción o algún otro mecanismo que interfiera con el metabolismo celular o la transcripción nuclear. Cuando la expansión se sitúa sobre un intrón su secuencia interrumpe un adecuado splicing del ARN heterónimo nuclear por lo que no se produce un ARNm maduro que pueda salir del núcleo y presidir la traducción por lo que hay ausencia de la proteína en las células en las que se expresa.

Las ataxias con déficit selectivo en vitamina E

Antes de exponer estas formas de ataxia que tienen un fenotipo similar al de la

enfermedad de Friedreich vale la pena recordar el metabolismo de la vitamina E o α tocoferol. La vitamina E es absorbida de los alimentos asociada a los quilomicrones desde donde es transportada, por la proteína transportadora del α tocoferol (α TTP), hacia las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas últimas la distribuyen a los tejidos periféricos, incluyendo el SNC y el SNP.

Se han descrito dos formas de ataxia ligadas a anomalías en el metabolismo de la vitamina E. En un grupo de familias, descritas por primera vez por BEN HAMIDA en Túnez²⁸, se ha encontrado una mutación en el gen de la proteína transportadora de α tocoferol (α TTP) situado en el cromosoma 8 (8q). Los individuos afectados presentaban una ataxia, disartria, arreflexia, Babinski, déficits de la propiocepción, pié cavo y escoliosis. Hay por lo menos dos tipos de mutaciones que causan esta enfermedad ambas situadas en el mismo gen: una que consiste en un "frame shift mutation" y otra que se debe a una mutación en la que hay el cambio de una histamina (CAT) por una glutamina (CAG)²⁹. En esta última forma el inicio de la enfermedad ocurrió en un adulto cuyo fenotipo era el de un Friedreich. Un segundo tipo de ataxia ligada a una anomalía en la vitamina E está representado por los enfermos con abeta lipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig). En esta enfermedad se produce una mutación en el gen que codifica para una de las subunidades de la proteína "microsomal tryglicerid-transfer protein", lo que impide la formación y secreción de las proteínas VLDL por el hígado. Como la vitamina E es distribuida a los tejidos por las VLDL se produce a nivel nervioso un déficit en vitamina E. Algunos piensan que la vitamina E protege de la peroxidación de ácidos grasos no saturados. Su ausencia produciría una intoxicación de las neuronas de los ganglios raquídeos, con la consiguiente degeneración de los cordones posteriores y de los fascículos espino cerebelosos.

La Ataxia Telangiectasia

La enfermedad se presenta en diversos grupos étnicos y tendría una incidencia de 1 en 80000 ó 100000 nacimientos¹. La ataxia aparece a menudo entre los 12 y 14 meses de edad y se caracteriza al inicio por inestabilidad, balanceo al caminar y pequeñas alteraciones oculomotoras. La enfermedad lleva a la invalidez hacia los 10 u 11 años. Otros signos incluyen bradiquinesia, hipotonía, arreflexia, corea, atetosis y alteraciones de la sensibilidad propioceptiva moderadas. Entre los 3 y los 6 años aparecen las telangiectasias oculocutáneas, que se extienden simétricamente sobre las conjuntivas, oídos externos, párpados y fosas poplíteas. 1% de los niños desarrollan cánceres cada año, sobre todo linfomas y leucemias linfocíticas agudas. Por lo general hay una elevación de la alfa fetoproteína, disminución de los niveles de IgA, IgD e IgE. Se asocia a translocaciones entre los cromosomas 7 y 14 y a una fragilidad cromosómica. La anomalía ha sido mapeada al cromosoma 11 (11q22-q23). Este gen codificaría para una proteína quinasa que se une al ADN (ATM) y cuya función sería la reparación del ADN durante los errores que se producen al duplicarse.

Otras Ataxias recesivas

Las ataxias recesivas que hemos descrito y probablemente también las dominantes no agotan este apasionante tema. Nos hallamos en efecto en una era de nuevos descubrimientos y clasificaciones: la era de la neurogenética. Se ha confirmado

que la misma anomalía genética puede dar distintos fenotipos y que varios genotipos pueden expresarse por el mismo fenotipo. Entramos en la época de la gran tecnología pero también de los clínicos acuciosos, pues queda mucho por descubrir. Pienso que la maestría clínica llevará al descubrimiento de nuevas enfermedades que estarán en relación con mutaciones desconocidas por el momento. Sólo en el grupo de las ataxias recesivas hay un buen número de enfermedades cuya anomalía genética no se conoce aún. Muchas de ellas comienzan a diversas edades (incluso en el adulto) y se acompañan de hipogonadismo, mioclonías y epilepsia mioclónica. Todos estos fenotipos están todavía en busca de autor.

Ataxias mitocondriales

No podemos olvidar a las mitocondriopatías, relativamente abundantes entre nosotros. En ellas se asocian miopatías con desórdenes del sistema nervioso central entre los que la ataxia es un signo conspicuo. Salen del ámbito de esta revisión.

Quisiera terminar con un llamado a los jóvenes neurólogos, deseo entusiasmarlos y despertar en ellos la curiosidad que todo pone en duda, que todo interroga y que encuentra un enigma en cualquier fenómeno incluso el más simple. Identificar un enigma es estimular la imaginación, es comenzar a soñar con una posibilidad. Como decía el inmortal Rubén: "El enigma es el soplo que hace cantar la lira".

RÉSUMÉ

Les abordages cliniques et neuropathologiques sont insuffisants pour comprendre les ataxies héréditaires. La biologie moléculaire et la génétique inverse se sont par contre avérées très performantes pour appréhender ces maladies. L'atrophie olivo ponto

cérébelleuse et la atrophie cérébelleuse corticale familiale ainsi que la maladie de Machado Joseph ont été renommés: ataxies spino cérébelleuses (SCA): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Dans une majorité d'entre ellos la mutation causale consiste dans une expansion allelique d'un triple CAG. Dans la maladie de Friedreich la mutation situé dans le gene de la frataxine, localisé dans le chromosome 9, consiste dans une expansion d'un triplet situé dans un intron.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die genetischen Ataxien untersucht. Der Verfasser behauptet, dass die "cerebellare", autosomische dominierende, bzw. die "olivo ponto cerebellare atrophie" (OPCA) und die Machado-Joseph Krankheit eine genetische Krankheit wäre.

BIBLIOGRAFIA

1. GARCIN R: The Ataxias. En PJ Vinken y GW Bruyn eds. *Handbook of Clinical Neurology* 1969:309. North Holland Pub Comp. Amsterdam. - 2. ADAMS RD Y VIKTOR M: *Principles of Neurology*. McGraw-Hill Book Company. New York 1981. - 3. KOEPPEN AH: The Hereditary Ataxias. *J Neuropath and Exp Neurol*. 1998, 57:531-543 - 4. HOLMES G: An attempt to cassify cerebellar disease, with a note on Marie[s hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1907, 30:545. - 5. HARDING AE: The clinical features and classification of late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 familieies including descendants of the Drew family of Walworth. *Brain* 1982, 105:1. - 6. ISHIKAWA K, H MIZUSAWA, M SAITO *et al*: Autosomal dominant pure cerebellar ataxia. A clinical and genetic analysis of eight Japanese families. *Brain* 1996, 119:1173. - 7. ROSENBERG RN: Autosomal dominant cerebellar phenotypes: the genotype has settle the issue. *Neurol* 1995, 45:1. - 8. ROSENBERG RN: Spinocerebellar ataxias and ataxins. *N Eng J Med* 1995, 333:1351. - 9. SUBRAMONY SH: Hereditary Ataxias. En *Genetics in Neurology*. American Academy of Neurology 48th annual meeting. San Francisco 1996. - 10. BURK K, M ABELE, M FETTER *et al*: Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996, 119:1497. - 11. MASCALCHI M, M TOSETTI, R PLASMATI *et al*: Proton magnetic resonance espectyroscoy in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol* 1998, 43:244-252. - 12. BING-WENG SOONG, CHUNG-HUI CHENG, REN-SHYAN LIU *et al*: Machado Joseph disease: clinical, molecular, and metabolic characterization in chinese kindreds. *Ann Neurol* 1997, 41:446. - 13. PAULSON HL, SS DAS, PB CRINO *et al*: Machado-Joseph disease gene product is a cytoplasmic protein widely expressed in brain. *Ann Neurol* 1997, 41:453. - 14. ONODERA O, J IDEZUKA, S IGARASHI *et al*: Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as function of age and the size of the expanded CAG repeats in the MJD1 gene in Machado Joseph disease. *Ann Neurol* 1998, 43:288-296 - 15. GARDNER K, K ALDERSON, B GASLTER *et al*: Autosomal dominant spinocerebellar ataxia: clinical description of a distinct hereditary ataxia and genetic localization to chromosome 16 (SCA1V) in a Utah kindred (abstract). *Neurol* 1994, 44 (suppl 2):A361. - 16. ZOGHBI HY: CAG repeats in SCA6. *Neurology* 1997, 49:1196-1199. - 17. IKEUCHI T, H TAKANO, R KOIDE *et al*: Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in a1^s voltage dependent calcium channel gene and clinical variations in japanese population. *Ann Neurol* 1997, k 42:879-884. - 18. IKEUCHI T, R KOIDE, O ONODERA *et al*: Dentatorubral-palidoluysean atrophy (DRPLA). *Clinical Neuroscience* 1995, 3:23. - 19. HASHIDA H, J GOTO, H KURISAKI *et al*: Brain regional differences in the expansion of CAG repeat

- in the spinocerebellar ataxias: Dentatorubral-pallidoluysian atrophy, Machado Joseph disease and spinocerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol*. 1997, 41:505.
- 20. NAGAFUCHI S, H YANEGISAWA, E SHISAKI *et al*: Structure and expression of the gene responsible for the triplet repeat disorder, Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nature genetics* 1994, 8:177. - 21. ONODERA O, M OYAKE, H TAKANO *et al*: Molecular cloning of a full length cDNA for dentatorubral-pallidoluysian atrophy and regional expressions of the expanded alleles in the CNS. *Am J Hum Genet* 1995, 57:1050. - 22. BENOMAR A, L KROLS, G STEVANIN *et al*: The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nature Genetics* 1995, 10:84. - 23. HURKO O: Recent advances in Heritable Ataxias. *Ann Neurol*. 1997,41:4. - 24. GREENBERG DA: Calcium channels in neurological disease. *Ann Neurol* 1997, 42:275. - 25. CAMPUZANO V, L MONTERMINI, MD MOLTO *et al*: Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996, 271:1423. - 26. GREENFIELD JG: *The spino cerebellar degenerations*. Oxford, Blackwell Scientific, 1954:21. - 27. PRILLER J, CR SCHERZER, PW FABER *et al*: Frataxin gene of Friedreich ataxia is targeted to mitochondria. *Ann Neurol*. 1997, 42:265. - 28. HAMIDA MB, S BELAL, G SIRUGO *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, 43:2179. - 29. GOTODA R, M ARITA, H ARAI *et al*: Adult onset spinocerebellar dysfunction caused by amutation in the gene for a tocopherol-trasferprotein. *N Engl J Med* 1995, 333:1313.