

Ataxias hereditarias

V.L. Ruggieri, C.L. Arberas

HEREDITARY ATAXIAS

Summary. Introduction and objective. *The hereditary ataxias form a large, complex group of entities whose recognition is essential for correct genetic assessment, satisfactory clinical control and in some cases a suitable therapeutic approach. The clinico-semiological variety and advances in molecular biology have made the hereditary ataxias one of the most interesting subjects in neurology. In this paper our objective is to classify the clinical approach of the hereditary ataxias and define the different conditions known so as to orientate complementary investigations and thus obtain the correct diagnosis. Development and conclusion. We analyze and classify them, according to their mode of presentation, as congenital (in general nonprogressive) and progressive. Both groups are then divided according to how they are inherited and we also include the specific molecular findings. [REV NEUROL 2000; 31: 288-96] [<http://www.revneurolog.com/3103/j030288.pdf>]*

Key words. Congenital cerebellar syndrome. Genetic of ataxias. Hereditary ataxias. Progressive ataxias. Spinocerebellar ataxias.

INTRODUCCIÓN

Los aspectos semiológicos y evolutivos, el reconocimiento de una amplia variedad de entidades específicas, el avance en los últimos años de la biología molecular, la posibilidad de un adecuado asesoramiento genético, sumado a la perspectiva de futuras terapéuticas, hacen de las ataxias hereditarias uno de los temas más apasionantes de la neurología.

Es nuestra intención en este trabajo abordar el amplio espectro de las heredoataxias y analizar los aspectos clínicos, evolutivos y genéticos.

Teniendo en cuenta que el número de entidades es muy amplio y que el número de genes reconocidos es cada vez mayor, si bien no están todos identificados, consideramos esencial la correcta orientación clínica para realizar la adecuada selección del estudio molecular que nos permita confirmar el diagnóstico, evitando la sobre demanda de estudios que, por otra parte, son costosos.

En primer lugar, dividiremos las ataxias hereditarias en dos grandes grupos: 1. Ataxias congénitas no evolutivas, y 2. Ataxias degenerativas evolutivas.

Analizaremos las entidades reconocidas en cada uno de estos grupos de acuerdo con su modo de herencia, y destacaremos sus aspectos clínicos, evolutivos y moleculares.

Junto a cada una de las entidades colocamos el número correspondiente de identificación con el que está incluida en el OMIM (Mendelian Inheritance in Man-Víctor McKusick McK).

ATAXIAS CONGÉNITAS (Tabla I)

El primer concepto fundamental consistirá en tener en cuenta que las ataxias cerebelosas congénitas (ACC) no son, en general, evolutivas.

El síndrome cerebeloso se irá instaurando entre el primer o segundo año de vida [1], y, aunque inespecíficas, las primeras manifestaciones clínicas son la hipotonía y el retraso en las adquisiciones motrices.

Los signos cerebelosos se instalarán a medida que el niño vaya avanzando motrizmente (lo cual ocurre con mayor lentitud que en un niño normal). Cuando logre sentarse se hará evidente la inestabilidad de tronco y al intentar tomar objetos se observará la disimetría. La instauración del síndrome cerebeloso no significa que se trate de un cuadro evolutivo.

Otro elemento clínico interesante es que el síndrome cerebeloso puede mejorar con el transcurso de los años.

Las ACC conforman un grupo heterogéneo difícil de clasificar e identificar, por lo que también a veces es difícil dar un consejo genético. No obstante, si bien puede no estar claro el riesgo de repetición, cuando no conforman una entidad reconocida se ha estimado que el 50% de los casos aislados tienen una herencia autosómica recesiva (AR); el riesgo de recurrencia estimado para esa familia sería de 1/8 [2].

La hipoplasia o disgenesia cerebelosa simétrica puede orientarnos hacia un origen genético [2].

También se han comunicado formas con herencia autosómica dominante (AD) [3] y ligadas al cromosoma X (Lig X) [4].

A continuación analizaremos entidades reconocidas asociadas a ACC, que aparecen referidas en la tabla I, y las dividiremos según su modo de herencia en AR, AD y Lig X.

ATAXIAS CEREBELOSAS CONGÉNITAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Síndrome de Joubert

[AR-9q34] (movimientos oculares anormales + hiperpnea episódica + ACC + retraso mental + agenesia de vermis cerebeloso ± conductas autistas ± anomalías retinianas), McK 243910.

En general, los primeros síntomas son los trastornos respiratorios. Se caracterizan 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 [5].

Algunos pacientes pueden presentar anomalías retinianas (quistes o coloboma) y quistes renales, conformando un grupo genéticamente heterogéneo [6].

En nuestra casuística contamos con dos hermanas con un síndrome conductual Rett-like, con conductas autistas, ausencia del uso propositivo de las manos y estereotipias tipo lavado de manos.

Recibido: 31.03.00. Aceptado: 17.04.00.

Servicio de Neurología. Hospital J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Víctor L. Ruggieri. Servicio de Neurología. Hospital J.P. Garrahan. Combate de los Pozos, 1881. Buenos Aires 1245, Argentina. E-mail: vruggieri@intramed.net.ar

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Entidades reconocidas con ataxia cerebelosa congénita.

Autosómicas recesivas	
Síndrome de Joubert	
Síndrome de Gillespie	
Síndrome de desequilibrio	
Síndrome de Norman	
Síndrome de Hoyeraal Hreidarsson	
Ataxia congénita tipo Cayman	
Síndrome de Tay/Pollit/BIDS/IBIDS	
Autosómicas dominantes	
Síndrome de aplasia cerebelosa vermiana	
Síndrome de ACC asociado a espasticidad y miosis	
Ligadas al X	
Síndrome de ACC con oftalmoplejía externa	
Síndrome de Paine	
Síndrome de ACC con anemia sideroblástica	
ACC: ataxia cerebelosa congénita.	

El hallazgo neurorradiológico típico es la hipoplasia cerebelosa con una conformación peculiar del IV ventrículo.

Desde el punto de vista genético, se trata de una entidad AR cuyo gen se ha detectado, en algunas familias, en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34).

Síndrome de Gillespie

[AR-AD?] (ACC + aniridia parcial + retraso mental + hipoplasia cerebelosa vermiana), McK 206700.

Se caracteriza por presentar retraso en el desarrollo psicomotor, instalación de una ataxia cerebelosa congénita no evolutiva, retraso mental y aniridia parcial [7].

Se trata de una rara enfermedad de origen genético de la que se han descrito formas AR, y más raramente AD [8]. Nosotros tuvimos la oportunidad de estudiar una familia con una herencia AD.

Síndrome de desequilibrio

[AR] (ACC-ausencia del sentido del equilibrio + retraso mental ± conductas autistas ± anomalías vermianas), McK 224050.

Descrita por Hagberg en 1972 [9], se manifiesta durante los primeros años de vida con hipotonía. Un elemento peculiar es la ausencia de sentido del equilibrio y una pobre defensa ante la caída. Estos niños pueden no adquirir la marcha y, de hacerlo, será, normalmente, después de los 6 años. En general, presentan intenso retraso mental y pueden, además, mostrar conductas autistas [10].

Desde el punto de vista neuropatológico, en un 25% se asocian a anomalías vermianas [1]. Se ha propuesto una herencia autosómica recesiva.

Síndrome de Norman, aplasia de la capa de células granulares o degeneración primaria de la capa granular

[AR-AD? 11q14] (ACC + microcefalia + retraso mental +

convulsiones + espasticidad + movimientos atetoides ± ceguera), McK 213200.

Es una rara y grave encefalopatía descrita por Norman en 1940 [11], con probable herencia AR [12]. Pascual-Castroviejo et al han sugerido la existencia de diversas formas de evolución y grados de severidad en esta entidad [13]. Incluso recientemente detectaron en 7 de 10 pacientes hallazgos compatibles con síndrome de glicoproteína carbohidrato deficiencia tipo 1 [14], aunque podría tratarse de otra entidad cuyo gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13). El gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 11.

Síndrome de Hoyeraal Hreidarsson

[AR] (ACC + microcefalia + pancitopenia progresiva + inmunodeficiencia + hipoplasia cerebelosa), McK 600545.

El cuadro hematológico lleva inexorablemente a la muerte [15], aunque se lleve a cabo un trasplante de médula ósea. Nosotros pudimos evaluar a un paciente con dicha enfermedad que falleció a los 6 años, a pesar de haber sido trasplantado. La herencia propuesta es AR [15].

Ataxia congénita tipo Cayman

[AR-19p13] (ACC + nistagmo + retraso mental), McK 601238.

Identificada por Johnson en 1978 [16] en una población de la isla del gran Cayman, se caracteriza por hipotonía congénita, marcado retraso en el desarrollo psicomotor, ataxia severa, marcha con aumento de la base de sustentación, temblor intencional, disartria, nistagmo y retraso mental.

Con herencia AR, el gen se ha identificado en el brazo corto del cromosoma 19.

Síndrome de Tay o Pollit o BIDS o IBIDS

[AR-19q13] (ACC + ictiosis + *pili torti* + tricotilodistrofia + retraso mental + microcefalia + cataratas + enanismo + otoesclerosis + calcificaciones en ganglios basales), McK 275550.

Fácilmente reconocible por la gran cantidad de signos y síntomas orientadores, puede considerarse dentro de los cuadros denominados neuroictiosis. La gran cantidad de nombres asociados a una enfermedad habla probablemente de la variabilidad de la misma. Otras neuroictiosis, el síndrome de Menkes y la aciduria argininosuccinica, deberán considerarse como diagnóstico diferencial [17].

El gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 19 es el identificado, por otra parte, en la forma tipo D de *Xeroderma pigmentosum* (XP), por lo que todos estos síndromes podrían integrarse en dicha entidad.

ATAXIAS CEREBELOSAS CONGÉNITAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Síndrome de aplasia cerebelosa vermiana

[AD] (ACC + nistagmo), McK 117360.

Se caracteriza por retraso en el desarrollo motor, marcha intensamente atáxica, disimetría y nistagmo, sin compromiso intelectual [3].

Hemos tenido oportunidad de estudiar una familia cuya madre y cuatro de sus cinco hijos (tres varones y una mujer) presentaban este síndrome. Los niños manifestaban una grave ataxia e hipoplasia cerebelosa, con excelente rendimiento intelectual, escolaridad normal y solamente se observaba dificultad en la escritura.

Síndrome de ataxia cerebelosa congénita + espasticidad + miosis congénita

[AD], McK 108650.

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, palabra escandida y espasticidad con hiperreflexia y signo de Babinski [18].

ATAXIAS CEREBELOSAS CONGÉNITAS LIGADAS AL CROMOSOMA X**Síndrome de ataxia cerebelosa congénita con hipoplasia cerebelosa ligada al X**

[Lig X-Xq23] (ACC + disartria + oftalmoplejía externa).

Son niños que presentan retraso en sus adquisiciones motrices; alcanzan la deambulación independiente, con marcha atáxica, entre los 2 y 7 años. Con el desarrollo del lenguaje se hace evidente la disartria. La oftalmoplejía externa completa el síndrome.

Los afectos no presentan retraso mental, espasticidad ni compromiso sensitivo [19].

Su herencia es recesiva ligada al X y su gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X.

Síndrome de Paine

[Lig X] (ACC + microcefalia + retraso mental + diplejía espástica), McK 311400.

Fue descrito por Paine en 1960 [20], en una familia franco-canadiense, con una herencia ligada al X.

Los pacientes presentaban retraso en el desarrollo psicomotor, microcefalia, instalación progresiva de una ataxia cerebelosa congénita no evolutiva, diplejía espástica y retraso mental.

Desde el punto de vista neuropatológico presentaban hipoplasia olivopontocerebelosa.

Seemanova et al [21] describieron dos casos clínicamente similares aunque sin los hallazgos neuropatológicos, por lo que Opitz y Sutherland piensan que puede tratarse de otra entidad también ligada al X [22].

Síndrome de ataxia congénita y anemia sideroblástica

[Lig X-Xq13] (ACC + anemia sideroblástica + inmunodeficiencia), McK 301310.

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, observándose sideroblastos anillados en la médula ósea [23].

La herencia es recesiva ligada al X y el gen está ubicado en el brazo largo del cromosoma X. Las mujeres heterocigotas pueden padecer anemia pero no presentan ataxia.

Hasta aquí hemos analizado las ataxias cerebelosas congénitas haciendo una breve revisión de las entidades reconocidas. A continuación analizaremos las ataxias espinocerebelosas degenerativas o progresivas.

ATAXIAS PROGRESIVAS O DEGENERATIVAS

Si bien ante la instauración de un síndrome cerebeloso progresivo deben evocarse diversas etiologías, como tumores, infecciones, metabolopatías (esfingolipidosis-deficiencia de hexosaminidasa, sialidosis, trastornos del metabolismo de los ácidos grasos, ami-

Tabla II. Ataxias progresivas con herencia autosómica recesiva y Lig al X.

Autosómicas recesivas	
Ataxia de Friedreich	
Ataxia con deficiencia de vitamina E	
Ataxia progresiva de comienzo temprano con ROT preservados	
A espinocerebelosa de comienzo infantil con atetosis, oftalmoplejía, sordera y neuropatía periférica	
Leucoencefalopatía con evanescencia de la sustancia blanca	
Ataxia progresiva y espasticidad	
Asociadas a defectos de la reparación de ADN	
Ataxia telangiectasia	
<i>Xeroderma pigmentosum</i>	
Síndrome de Cockayne	
Otras ataxias progresivas autosómicas recesivas menos frecuentes	
Síndrome de Marinesco Sjögren	
Enfermedad de Bassen Kornzweitz	
Síndrome de Charlevoix-Saguenai	
Síndrome de Boucher Neuhauser	
Síndrome de ataxia progresiva con retraso mental y sordera	
Síndrome de Behr	
Síndrome de Unverricht-Lundborg	
Ligadas al X	
Síndrome de ARTS	
Síndrome de ataxia olivopontocerebelosa con espasticidad	

noacidopatías, enfermedad de Wilson, colestanoísis, xantomatosis cerebrotendinosa, acidemia hidroxiglutarica, deficiencia de gamma glutamil cisteína sintetasa, etc.), enfermedad de Refsum, enfermedades mitocondriales, lipofuccinosis, entre otras, en todas ellas la ataxia es en general un elemento más, no predominante, dentro de un cuadro neurodegenerativo más complejo.

En esta sección analizaremos específicamente entidades hereditarias donde la ataxia progresiva (AP) es el elemento fundamental de la enfermedad. Las dividiremos de acuerdo con su forma de herencia en AR, Lig X y AD.

En general, las AR y las Lig al X tienen un comienzo más temprano, antes de los 20 años, y son más graves en su evolución; mientras que las AD tienen un comienzo, en general, tras los 20 años y su progresión habitualmente es más lenta y menos agresiva.

ATAXIAS PROGRESIVAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS (Tabla II)**Ataxia de Friedreich (AF)**

[AR-9q13] (AP + miocardiopatía + escoliosis + pie cavo + arreflexia + signos piramidales + neuropatía axonal sensitiva + diabetes mellitus...), McK 229300.

Es la más común de las ataxias hereditarias; su prevalencia es de 1/50.000 y representa el 50% de todas las ataxias progresivas

genéticamente determinadas [24]. La frecuencia de portadores estimada en Europa es de 1/120.

Su herencia es autosómica recesiva y el gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 9.

Aspectos clínicos

La edad de comienzo de los síntomas es habitualmente antes de los 20 años, con un predominio entre los 5 y 16 años.

En general, las primeras manifestaciones son el compromiso progresivo de la marcha, con ataxia de miembros inferiores y trastorno postural, síntomas que están presentes finalmente en el 100% de los casos. La afección de miembros superiores es una manifestación temprana sólo en el 25% [25].

La progresión de la ataxia es rápida y aproximadamente dos años después de comenzada la misma es universal [25]. Otro síntoma de aparición temprana es la disartria, presente en el 90% de los casos [26].

La progresión de la ataxia de tronco está asociada a graves déficit propioceptivos de miembros inferiores, presentes en el 75% de los afectados [25,26].

La arreflexia debe considerarse también como un signo mayor, se encuentra en el 87-99% de los casos [25,26] y es expresión del compromiso de los ganglios de las raíces dorsales, aunque un 25% pueden tener reflejos biocipitales presentes.

La respuesta plantar es extensora en aproximadamente un 85% [25,26] y la sensibilidad vibratoria está alterada en un 75% [25,26].

Entre el 12 y el 30% de los pacientes padecen trastornos en la motricidad ocular, movimientos oculares sacádicos al seguimiento y menos del 50% nistagmo [25,26].

Otros signos y síntomas de compromiso neurológico, aunque menos frecuentes, son: trastornos deglutorios (27%) [26], hipotrofia de miembros inferiores (25-49%) [25,26], trastornos esfinterianos (23%) [26], disminución de la agudeza visual, atrofia óptica (15%) [25,26] y pérdida auditiva (15%) [26,27].

La escoliosis es un hallazgo común que incluso puede ser la primera manifestación de la enfermedad, presente en el 60-79% [26,27], mientras que el pie cavo se encuentra en el 55% aproximadamente [25,26].

El compromiso cardíaco hallado en dos tercios de los casos puede ser una manifestación temprana. El mismo es progresivo: puede llevar a fallo cardíaco o arritmias y desembocan en fibrilación atrial. El 50% de los pacientes fallecen por fallo cardíaco [27].

Hallazgos cardiológicos precoces son cambios en la onda T y anomalías en el segmento ST.

El 80% de los pacientes muestran anomalías electroencefalográficas [28] y a nivel ecocardiográfico se observa hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y disfunción global con hipocinesia. Un 10% de los afectados padecen diabetes mellitus [25,26].

Estudios complementarios

Además de la evaluación cardiológica y del test de tolerancia a la glucosa, otros estudios pueden ser orientadores.

Los potenciales evocados auditivos fueron anormales en un 60% de la población evaluada por Dürr et al [26]. La velocidad de conducción motora y sensitiva es generalmente normal o está ligeramente retrasada [29].

Los potenciales evocados somatosensitivos son muy patológicos: están abolidos o evidencian una importante reducción [29]. Los potenciales evocados visuales son anormales en dos tercios de los pacientes [30].

En cuanto a las imágenes, los signos más típicos observados

en la resonancia magnética son atrofia de la médula espinal, incluso en fase temprana de la enfermedad [31].

Aspectos biológicos, fisiopatológicos y moleculares

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 de las raíces dorsales de la médula espinal y en el corazón [32].

El déficit de frataxina se produce por la hiperexpresión de la secuencia de trinucleótidos repetidos GAA situados en el primer intrón del gen putativo ubicado en el brazo largo del cromosoma 9.

Se han encontrado casos raros (6%) de deficiencias asociadas a mutaciones de punto en una de las copias con ampliación del otro gen alélico.

Como consecuencia, el ARN mensajero maduro adoptaría una estructura de triple hélice que interferiría en la transcripción génica y causaría el déficit de frataxina [33].

Esta proteína parece desempeñar un papel de relevancia en el metabolismo del hierro (Fe) y su déficit desencadenaría un anormal depósito del mismo en la mitocondria.

El incremento anormal de Fe en dicha organela compromete los mecanismos de óxido reducción, acúmulo de radicales libres, inadecuada utilización del O₂ e insuficiente producción de energía, con la consiguiente muerte celular o apoptosis.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el compromiso del Fe en la AF ya había sido sugerido en 1980 por Lamarche et al [34] cuando observaron depósitos del mismo en miocardiocitos de pacientes con esta enfermedad.

Más recientemente, se identificaron en resonancia magnética depósitos de Fe en núcleo dentado, estructura gravemente comprometida en la AF [35].

También Pandolfo et al, en un trabajo aún no publicado, han comunicado la presencia de Fe en esa estructura en tres pacientes por análisis de espectroscopía por absorción atómica.

Diagnóstico

El diagnóstico certero de AF se hará a partir de una correcta evaluación clínica, seguida del estudio por biología molecular para identificar la anomalía en el gen, sus características y número de repeticiones.

Evolución

Como hemos referido, se trata de una enfermedad evolutiva: más del 95% de los pacientes están en sillas de rueda 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 [25].

Dürr et al [26], teniendo en cuenta que la AF es un síndrome de expansión, realizaron un interesante trabajo en el que correlacionaban los hallazgos clínicos y evolutivos de 187 pacientes con el tamaño de las expansiones halladas en los mismos.

Sus conclusiones fueron que existe una relación directa entre el tamaño de la expansión, es decir, el número de repeticiones GAA, y el comienzo temprano de la enfermedad, la más rápida evolución, la frecuencia de miocardiopatía y las deformidades esqueléticas.

Tratamiento

Ningún tratamiento ha demostrado alterar el curso de la enfermedad.

Es fundamental la supervisión clínica, el control endocrinológico, cardíaco y ortopédico con el objeto de atenuar las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Hasta el momento se han probado la amantadina y la vitamina E, esta última asociándola al cuadro similar desencadenado por falta de absorción o ausencia de la misma, ambos sin resultados positivos [36].

Recientemente, Rustin et al [37], teniendo en cuenta la deficiencia combinada de enzimas del ciclo de Krebs, aconitasa y tres complejos respiratorios mitocondriales, en miocardiocitos, medicaron a tres pacientes con idebenona en una dosis de 5 mg/kg/día dividido en tres tomas; transcurridos de 4 a 9 meses observaron una sustancial disminución de la hipertrofia miocárdica.

Evidentemente, serán necesarios estudios más profundos y aleatorizados para confirmar estos hallazgos y saber si estos efectos son también beneficiosos sobre el compromiso neurológico.

Ataxia con deficiencia de vitamina E

[AR-8q13] (Friedreich-like), McK 229300.

Esta rara enfermedad fue descrita por primera vez en Túnez. Desde el punto de vista clínico, el cuadro es prácticamente indistinguible de la ataxia de Friedreich.

La edad de comienzo se sitúa entre la primera y segunda década de la vida. Debuta con afectación en la deambulación, seguido de ataxia progresiva, disartria, arreflexia, respuesta plantar extensora, déficit propioceptivos, escoliosis y pie cavo. Incluso algunos pacientes desarrollan cardiomiopatía [38].

Se han descrito también formas más leves y de comienzo más tardío [39].

Ante todo paciente con un cuadro de ataxia progresiva, esporádico o recesivo, deben medirse los niveles séricos de vitamina E.

Se trata de una entidad AR, cuyo gen fue ubicado en el brazo largo del cromosoma 8.

El reconocimiento de esta enfermedad es fundamental para el correcto asesoramiento genético y el adecuado abordaje terapéutico, con aporte complementario de vitamina E.

La deficiencia vitamínica es primaria debido al impedimento de la incorporación de alfa-tocoferol a las lipoproteínas segregadas por el hígado.

Esta entidad debe distinguirse de otra rara causa de deficiencia de vitamina E asociada a mala absorción de las grasas.

Síndrome de ataxia cerebelosa de comienzo temprano con reflejos osteotendinosos preservados

[AR], McK 212895.

Esta entidad se presenta con una frecuencia de 1/4 en relación con la ataxia de Friedreich, y muchas veces es confundida con ésta. Tiene características heterogéneas y su herencia es AR [40]. La edad de comienzo es entre los 2 y 20 años; su evolución es más benigna, ya que los afectos pierden la marcha aproximadamente 13 años más tarde de comenzados los síntomas.

A diferencia de la AF, los reflejos osteotendinosos están presentes, no se asocia a cardiopatía, atrofia óptica ni a graves deformidades esqueléticas.

Síndrome de ataxia espinocerebelosa de comienzo infantil

(tipo VIII de la clasificación de Harding) [AR-10q24] (AP + atetosis + oftalmoplejía + sordera + neuropatía periférica), McK 271245.

Koskinen et al, en 1994 [41], describieron 19 pacientes finlandeses que entre el primer y segundo año de vida comenzaron con

hipotonía muscular, instalación de ataxia progresiva, pérdida de la capacidad de deambulación y atetosis.

Al llegar a la edad escolar se sumaron oftalmoplejía y sordera, y el cuadro se completó en la adolescencia con neuropatía periférica y crisis epilépticas.

Los estudios por imágenes muestran atrofia cerebelosa, la velocidad de conducción sensitiva está marcadamente disminuida y el EEG es anormal en los pacientes de mayor edad.

Su herencia es AR y el gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 10.

Leucoencefalopatía con evanecimiento de la sustancia blanca, AP y espasticidad (Leucoencephalopathy with vanishing white matter-CACH syndrome)

[AR-3q27] (AP + espasticidad + episodios de coma + empeoramiento ante infecciones o traumatismos de cráneo vanales + leucoencefalopatía severa ± atrofia óptica ± epilepsia ± deterioro cognitivo), McK 603896.

Descrita por Van der Knaap et al en 1997 [42], se trata de niños que han tenido un desarrollo neurológico normal y que, entre los 3 y 19 años, tras infecciones o traumatismos de cráneo menores, comienzan con deterioro neurológico en forma crónica, progresiva y episódica, a veces acompañado de estados de coma inexplicables.

Los signos neurológicos distintivos son ataxia progresiva y espasticidad. En algunos casos el cuadro se acompaña de deterioro cognitivo, atrofia óptica y epilepsia.

En la resonancia magnética se observa severa leucoencefalopatía bihemisférica, difusa y simétrica, con señal de la sustancia blanca prácticamente similar al LCR en densidad protónica, T₂, T₁ y Flair.

El gen de esta enfermedad se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 3 [43].

ATAXIAS PROGRESIVAS AR ASOCIADAS A DEFECTOS DE REPARACIÓN DEL ADN

Ataxia telangiectasia

[AR-11q22] (AP + apraxia ocular + telangiectasias + inmunodeficiencia ± coreoatetosis ± retraso mental ± tendencia a malignidades), McK 208900.

Su incidencia es de 1/80.000 nacidos vivos [44]. Desde el punto de vista clínico, la ataxia comienza en la infancia temprana, generalmente entre los 12 y 14 meses. Los primeros síntomas son inestabilidad postural, con una marcha torpe.

Se trata de una enfermedad evolutiva, con mayor deterioro después de los 6 años, que afecta totalmente la marcha aproximadamente a los 10 años.

A la marcha atáxica se le suma temblor de intención e incluso movimientos de tipo mioclónicos. Un 25% de los casos presentan coreoatetosis, raramente bradicinesia, arreflexia y problemas propioceptivos [44].

Otro signo de aparición temprana presente en el 100% de los casos es el anormal movimiento ocular, que pueden caracterizarse por ser de tipo apraxia ocular [45].

Las telangiectasias que aparecen entre los 3 y 6 años son en general simétricas y se encuentran en conjuntivas, orejas, párpados e incluso en el hueso poplíteo. Se ha descrito también la aparición de manchas café con leche en la adolescencia [46].

La incidencia de retraso mental es del 30%. El compromiso inmunológico de tipo mixto, tanto celular como humoral, explica la tendencia a desarrollar infecciones frecuentes y graves, espe-

Tabla III. Ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (AEC).

Tipo	Síntomas	Gen	Proteína	Debut
AEC (II) McK 164400	Ataxia + Disartria + Disfagia + Síndrome piramidal + Amiotrofia distal ± Corea ± Parálisis bulbar ± Compromiso cognitivo en más jóvenes [65]	6p22	Ataxina 1	6-74 a >20 a
AEC (III) McK 183090	Ataxia + Nistagmo con sacadas lentas ± Neuropatía sensitivomotora (64%) ± Signos extrapiramidales ± Demencia (35%) ± Atrofia óptica. Fenómeno de anticipación-mayor en transmisión paterna [66]	12q23	Ataxina 2	2-65 a
AEC (III) McK 109150	Ataxia + Trastornos de pares craneales + Síndrome piramidal + Extrapiramidalismo (Distonía sensible a la dopamina ± Exoftalmos Evolución heterogénea, tres subtipos: 1. Grave piramidalismo + Síndrome extrapiramidal; 2. Ataxia + Piramidalismo (+ común); 3. Ataxia + Amiotrofia Machado-Joseph [67]	14q32	Ataxina 3	>40 a
AEC (IV) McK 600223	Ataxia + Neuropatía sensitiva axonal [68]	16q24	-	>40 a
AEC (V) McK 600224	Ataxia + Disartria (evolución lenta) ± Piramidalismo ± Signos bulbares [69]	11p11	-	10-68 a
AEC (VI) McK 183086	Ataxia + Disartria + Nistagmo + Disminución sensibilidad propioceptiva ± Demencia (lentamente evolutiva) Variabilidad de expresión de acuerdo al número de repeticiones (rep.)-Canalopatías-Ataxia intermitente tipo 2 ~ 22 rep. Migraña familiar hemipléjica 22 a 25 rep.-Ataxia progresiva >25 rep. [70,71]	19p13	Alteración canal del calcio V dependiente	>50 a
AEC (VII) McK 164500	Ataxia + Degeneración retiniana + Maculopatía precoz (no distingue azul y amarillo) ± Corea ± Oftalmoplejía [72]	3p14	-	

La AEC tipo VIII es autosómica recesiva y es analizada en las ataxias progresivas con esa herencia. Correlación con la clasificación de Harding (SCA): AEC I-III-III-IV= SCA 1; AEC V-VI= SCA 3; AEC VII= SCA 2.

cialmente pulmonares, que llevan a enfermedad pulmonar progresiva, lo que constituye la primera causa de muerte temprana seguida de las malignidades.

El déficit inmunitario provoca la aparición de tumores linforeticulares; uno de cada 100 afectados desarrolla un nuevo tumor anual a partir de los 10 años, generalmente leucemias agudas o linfomas. En los mayores son más frecuentes los tumores de origen epitelial. La edad de fallecimiento se produce, en general, en la segunda década de la vida.

Diagnóstico

Será posible, en primer lugar, por el reconocimiento de los signos y síntomas clínicos previamente descritos, sumado a los hallazgos humorales:

- Aumento de alfafetoproteínas en sangre [45].
- Aumento de las rupturas cromosómicas tras la exposición de células en cultivo a radiaciones ionizantes [46].
- Disgamaglobulinemias: descenso o ausencia de IgA tanto a nivel sérico como en saliva (IgA secretora) en el 60%, también hay déficit de IgG2 en el 80% y de IgE en el 50%.

La tomografía o resonancia magnética de cerebro puede mostrar signos de atrofia del cerebelo. Los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes son degeneración de las células de Purkinje y granulares [47].

Será fundamental su reconocimiento para el correcto asesoramiento genético dado que su herencia es AR. El gen fue identificado en el brazo largo del cromosoma 11 [48].

Variantes atípicas de la ataxia telangiectasia

Se han descrito formas raras o atípicas de AT, con espasticidad e intenso retraso mental [49], con neuropatía periférica [50], ausencia de telangiectasias [51] y formas de evolución más lenta sin compromiso intelectual AT-like 11q21 [52], McK 208920.

Xerodmapigmentosum

[AR-A 9q34, B y Cs 2q21, C3p25, E?, F 16p13 G y Cs 13q32] (AP + coreoatetosis + demencia + retraso mental + espasticidad + sordera + neuropatía sensitiva + fotosensibilidad + convulsiones), McK 278700.

Esta enfermedad se caracteriza por la reducida capacidad de reparación del ADN dañado por rayos UV y algunos carcinógenos químicos.

En general, los primeros síntomas son la fotosensibilidad de la piel y malignidades de la misma [53]. Las manifestaciones neurológicas son variadas y, tal cual referíamos en el encabezamiento, el espectro neurológico puede ser muy amplio y variado ya que combina dos o más de los síntomas referidos previamente.

Desde el punto de vista genético su herencia es AR, con el gen ubicado en diversos cromosomas según el tipo: A9q34, B y Cs 2p21, C3p25, D19q13 (Sind de Paine/Pollit/BIDS), E?, F 16p13 G y Cs 13q32 [54].

Síndrome de Cockayne

[AR-C5] (AP + fotosensibilidad + retraso mental + baja estatura + neuropatía + progeria ± atrofia óptica ± retinopatía ± calcificaciones intracraneales ± leucodistrofia), McK 216400.

También dentro del grupo de entidades asociadas a déficit de la reparación de ADN [55], tiene hallazgos similares al *xeroderma pigmentosum*. De herencia AR, el gen se encuentra en el cromosoma 5.

OTRAS ATAXIAS PROGRESIVAS CON HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Dado el amplio número de entidades asociadas a ataxia progresiva, a continuación analizaremos un número complementario de entidades en forma descriptiva.

- *Síndrome de Marinesco-Sjögren*. [AR] (AP + cataratas + re-

Tabla IV. Ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (AEC). Otras no clasificadas.

Tipo	Síntomas	Gen	Comienzo
Ataxia cerebelosa pura (tipo Holmes) McK 117210	Ataxia cerebelosa lentamente evolutiva (Más benigna ataxia pura) [73]	-	>20 a
Atrofia dentato-rubro pálido-luisiana Epilepsia mioclónica con coreoatetosis McK 125370	Ataxia + Demencia + Epilepsia mioclónica + Coreoatetosis [74]	12p12	>20 a Muerte aprox. 40 a

traso del crecimiento + retraso mental leve + atrofia vermiana + miopatía peculiar) [6],] McK 248800.

- *Enfermedad de Bassen Kornzweitz-abetalipoproteinemia*. [AR-4q24] (AP-Friedreich-like + arreflexia + degeneración retiniana + acantocitosis + síndrome celíaco + deficiencia de vitamina E ± escoliosis ± pies cavos ± miocardiopatía). La detección temprana y el aporte de altas dosis de vitamina E evita el desarrollo de síntomas neurológicos (100mg/kg/día) [57], McK 200100.
- *Síndrome de Charlevoix-Saguenai*. [AR-3q12] (AP lenta + nistagmo + espasticidad + debilidad distal + trastorno de la mirada conjugada) [58], McK 270550.
- *Síndrome de Boucher Neuhauser*. [AR] (AP + hipogonadismo + degeneración retiniana) [59], McK 215470.
- *Síndrome de ataxia progresiva + retraso mental + sordera*. [AR] [60].
- *Síndrome de BEHR*. [AR] (AP + atrofia óptica + signos piramidales + pies cavos + retraso mental + afectación de la sensibilidad profunda progresiva) [61], McK 210000.
- *Ataxias asociadas a epilepsias mioclónicas*. Unverricht-Lundborg: AP + mioclonías + deterioro intelectual (Mioclonus Báltico) (21q22) [62], McK 254800.

ATAXIAS PROGRESIVAS LIGADAS AL X (Tabla II)

Son entidades extremadamente raras y las analizaremos puntualmente.

Síndrome de ARTS

[Lig X-Xq21] (AP + tetraplejía flácida de aparición tardía + arreflexia + sordera + labilidad para las infecciones en vías aéreas superiores) [63], McK 301835.

Comienzo temprano durante el primer año de vida. El pronóstico es una muerte temprana, en general antes de los 5 años de edad.

Las mujeres adultas jóvenes portadoras pueden tener hipoacusia.

Síndrome de ataxia olivopontocerebelosa

[Lig al X] (AP lenta ± espasticidad-signos de vías largas-comienzo en la primera década) [64], McK 302500.

ATAXIAS PROGRESIVAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES (Tablas III y IV)

Este amplio grupo de enfermedades se caracteriza por compartir su modo de herencia y por su carácter evolutivo. Muchas de ellas poseen signos y síntomas muy similares, a pesar de producirse por diversas mutaciones en diferentes genes.

En general debutan en forma más tardía que las AR y su evolu-

Tabla V. Diagnósticos diferenciales en ataxias intermitentes.

Ataxia episódica tipo II (AD19p13 [22 a 25 repeticiones] McK 183086) [69]
Síndrome de CAPOS (AD mitocondrial? McK 601338): AC intermitente, pie cavo, arreflexia, atrofia óptica y sordera sensorineural [75]
Metabolopatías [76]
Enfermedad de Hartnup (AR11q13)
Enfermedad de Jarabe de Arce (AR19q13)
Citrulinemia (AR9q13)
Acidemia argininosuccinica (AR7q21)
Deficiencia de ornitinttranscarbamilasa (LigXXp21)
Deficiencia de carbamilfosfosintetasa (Mitocondrial 2q33)
Deficiencia de biotinidasa (AR3q25)
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (AR11p13)
Deficiencia de piruvato carboxilasa (AR11q13.4q13.5)

ción es más lenta. No obstante, por tratarse de síndromes de expansión, a medida que aumenta el número de expansiones los síntomas pueden aparecer más tempranamente y ser más agresivos.

En todo este grupo realizaremos una descripción puntual de los síntomas, asociándolos con la anomalía genética identificada y la proteína o deficiencia asociada, y efectuaremos, en la medida de lo posible, una correlación con la antigua clasificación de Harding [65-72] (Tabla III).

Aparte de los grupos descritos previamente, podemos identificar una forma muy rara de la cual hay descritas familias aisladas: la ataxia cerebelosa progresiva pura o tipo Holmes AD [73]. Se caracteriza por tener sólo ataxia, sin otros signos de compromiso neurológico; su comienzo tardío y su lenta evolución le confieren características más benignas.

El gen no se ha identificado hasta el momento. Su diagnóstico diferencial es la forma tipo V, de características similares, cuyo gen debe estudiarse en estas familias.

La atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana es otra rara entidad que asocia AP a epilepsia mioclónica, demencia y coreoatetosis, de comienzo en general después de los 20 años y muerte después de los 40 [74] (Tabla IV).

Como hemos observado, casi todas las ataxias espinocerebelosas AD tiene características evolutivas similares aunque el gen identificado y sus anomalías pueden relacionarse específicamente con la evolución de la misma.

Un hallazgo apasionante es el observado en la AEC VI, donde el tipo de alteración en el gen modifica el funcionamiento en el canal del calcio voltaje-dependiente (canalopatías). Así, el gen (*locus* en 19p13) modula el alfa 1 canal del calcio V dependiente, observándose que cuando la ampliación tiene menos de 22 repeticiones el paciente padece de migraña hemipléjica familiar; si tiene de 22 a 25, ataxia episódica tipo II [71] (cuyo diagnóstico diferencial será el de otras entidades que pueden manifestarse con ataxia intermitente) [73,74] (Tabla V) y, por último, si tiene más de 25 desarrollará una AEC VI.

ALGUNOS ASPECTOS DEL CONSEJO GENÉTICO EN LAS ATAXIAS PROGRESIVAS CRÓNICAS

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, éstos 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 hasta aquí expuesto, pone en evidencia la complejidad de estas patologías y la necesidad de un correcto diagnóstico clínico, que permita la selección entre aquellos estudios moleculares que provean finalmente la confirmación diagnóstica.

Respecto al manejo de la evaluación o test en etapa presintomática, existe consenso internacional [77] para su adecuada utilización:

- Sólo podrán estudiarse aquellos sujetos mayores de 18 años en quienes las evaluaciones respectivas permitan demostrar que se encuentran aptos para conocer tan delicado resultado.

- Otras consideraciones bioéticas son las que atienden a la privacidad, la confidencialidad de los datos, tanto en el ámbito familiar o social como respecto a las aseguradoras de empleo y/o seguros médicos. En tal sentido se han propuesto el uso de pruebas anónimas que permitirían cumplir con estos principios básicos.

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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller G, Cala LA. Ataxic cerebral palsy, clinics, radiologic correlations. *Neuropediatrics* 1989; 20: 84-9.
2. Gustavson KH, Hagberg B, Sanner G. Identical syndromes of cerebral palsy in the same family. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 330.
3. Tomiwa K, Baraitser M, Wilson J. Dominantly inherited congenital cerebellar ataxia with atrophy of the vermis. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 360.
4. Young ID, Moore JR, Tripp JH. Sex-Linked recessive congenital ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1230.
5. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hiperpnea, abnormal eye movements, ataxia and retardation. *Neurology* 1969; 19: 813-25.
6. Chance PF, Cavalier N, Satran D, Pellegrino JE, Koenig M, Dobyns WB. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; 10: 669-72.
7. Gillespie FD. Aniridia, cerebellar ataxia and oligophrenia in siblings. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 338-41.
8. Crawford MD, Harcourt RB, Shaw PA. Non-progressive cerebellar ataxia, aplasia of pupillary zone of iris, and mental subnormality (Gillespie's syndrome) affecting 3 members of a non-consanguineous family in 2 generations. *J Med Genet* 1979; 16: 373-8.
9. Hagberg B, Sanner G, Steen G. The disequilibrium syndrome in cerebral palsy. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1972; 61: 226.
10. Sanner G, Hagberg B. 188 cases of non-progressive ataxic syndromes in childhood. Aspects of etiology and classification. *Neuropadiatrie* 1974; 5: 224-35.
11. Norman RM. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum. An unusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life. *Brain* 1940; 63: 365-79.
12. Matheus KD, Afifi AK, Hanson JW. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia. *J Child Neurol* 1989; 4: 189-93.
13. Pascual-Castroviejo I, Gutiérrez M, Morales C, González-Mediero I, Martínez-Bermejo A, Pascual-Pascual SI. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum. A study of 14 patients and review of the literature. *Neuropediatrics* 1994; 2: 183-90.
14. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Quijano S, Matei M, Norman ATaxia and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 (CDGSI): are they the same disease? *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 6-102.
15. Hreidarsson S, Kristjansson K, Johansson G, Johansson JH. A syndrome of progressive pancytopenia with microcephaly, cerebellar hypoplasia and growth failure. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 773-5.
16. Johnson WG, Murphy M, Murphy WI, Bloom AD. Recessive congenital cerebellar disorder in a genetic isolate CPD type VII? [Abstract]. *Neurology* 1978; 28: 352-3.
17. Tolmie JL, de Berker D, Dawber R, Galloway C, Gregory DW, Lehmann N, et al. Syndromes associated with trichothiodystrophy. *Clin Dysmorphol* 1994; 3: 1-14.
18. Dick DJ, Newman PK, Cleland PG. Hereditary spastic ataxia with congenital miopia: four cases in one family. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 97-101.
19. Illarioshkin SN, Tanaka H, Markova ED, Nikolskaya NN, Ivanova IA, Tsuji S. X-linked nonprogressive congenital cerebellar hypoplasia: clinical description and mapping to chromosome Xq23. *Ann Neurol* 1996; 40: 75-83.
20. Paine RS. Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children, with special reference to aminoaciduria. *N Engl J Med* 1960; 262: 658-65.
21. Seemanova E, Leany I, Hyaneck J, Brachfeld K, Rossler M, Proskova M. X chromosomal recessive microcephaly with epilepsy, spastic tetraplegia and absent abdominal reflex: new variety of Paine Syndrome? *Humangenetik* 1973; 20: 113-7.
22. Opitz JM, Sutherland GR. International workshop on the fragile X and X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 1984; 17: 5-94.
23. Pagon RA, Bird TD, Detter JC, Pierre L. Hereditary sideroblastic anaemia and ataxia: an X-linked recessive disorder. *J Med Genet* 1985; 22: 267-73.
24. Romeo G, Menozzi P, Ferlini A, Fadda S, Di Donato S, Uziel G, et al. Incidence of Friedreich's ataxia in Italy estimated from consanguineous marriages. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 523-9.
25. Harding A. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981; 104: 589-620.
26. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1169-75.
27. Leone M, Rocca WA, Rosso MG, Mantel M, Schoenberg BS, Schiffer D. Friedreich's disease: survival analysis in an Italian population. *Neurology* 1988; 38: 1433-8.
28. Child JS, Perloff JK, Bach PB, Wolffe AD. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1370-8.
29. Ouvrier RA, McLead JG, Conchin TE. Friedreich's ataxia early detection and progression of peripheral nerve abnormalities. *J Neurol Sci* 1982; 55: 137-45.
30. Carroll WM, Kriss A, Baraitser M, Barrett G, Halliday AM. The incidence and nature of visual path involvement in Friedreich's ataxia. *Brain* 1980; 103: 413-45.
31. Galucci M, Splendiani A, Bozzao A. MR imaging of degenerative disorders of brain stem and cerebellum. *Magn Reson Imaging* 1990; 8: 117-22.
32. Campuzano V, Montermini L, Molto MD. Friedreich ataxia autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423-7.
33. Ohshima K, Montermini L, Wells RA, Pandolfo M. Inhibitory effects of expanded GAA/TTC triplet repeats from intron I of the Friedreich ataxia gene on transcription and replication in vivo. *J Biol Chem* 1998; 273: 14588-95.
34. Lamarche JB, Coté M, Lemieux B. The cardiomyopathy of Friedreich's ataxia morphological observations in 3 cases. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 389-96.
35. Walvogel D, van Gelderen P, Hallet M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 1999; 46: 123-5.
36. Peterson PL, Saad J, Nogro MA. The treatment of Friedreich's ataxia with amantadine hydrochloride. *Neurology* 1988; 38: 1478-80.
37. Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chanterl-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Effect of idebenona on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999; 354: 477-9.
38. Hamida CB, Oderflinger N, Belal S. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nat Genet* 1993; 5: 195-200.
39. Gotoda T, Arita M, Arai H. Adult onset spinocerebellar dysfunction caused by a mutation in the gene for the tocopherol transfer protein. *N Engl J Med* 1995; 333: 1313-8.
40. Filla A, Demichele G, Calvanti F, Perretti A, Santoro L, Barberi F. Heterogeneity in early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 667-70.

41. Koskinen T, Santavuori P, Sainio K, Lappi M, Kallio AK, Pinko H. Infantile onset spinocerebellar ataxia with neuropathy. A new inherited disease. *J Neurol Sci* 1994; 121: 500-56.
42. Van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, Franzoni E, Bageer JH, Stroink H, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997; 48: 845-55.
43. Leegwater PA, Konst AA, Kuyt B, Sandkuijl LA, Naidu S, Oudejans CB, et al. The gene for leukoencephalopathy with vanishing white matter is located on chromosome 3q27. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 728-34.
44. Swiff MS, Heim RA, Lench NJ. Genetic aspects of ataxia telangiectasia. *Adv Neurol* 1993; 61: 115-26.
45. Stell R, Bronstein AM, Plant GT. Ataxia telangiectasia: a reappraisal of the ocular motor features and their value in the diagnosis of atypical cases. *Mov Disord* 1989; 4: 320-9.
46. Boder E. Ataxia telangiectasia: an overview. In Gatti RA, Swift M, eds. *Ataxia telangiectasia genetics, neuropathology and immunology of a degenerative disease of childhood*. New York: Alan R. Liss; 1985. p. 1-63.
47. Paula Barbosa MM, Ruella C, Tavares MA, Pontes C, Jaraiva A, Cruz C. Cerebellar cortex ultrastructure in ataxia telangiectasia. *Ann Neurol* 1983; 13: 297-302.
48. Gatti RA, Lange NG. Localization of an ataxia telangiectasia gene to chromosome 11q 22.23. *Nature* 1988; 336: 577-80.
49. Meshuram CM, Sawney IMS, Prabhakar S, Chopra JS. Ataxia telangiectasia in identical twins, unusual features. *J Neurol* 1986; 233: 304-5.
50. Terenty TR, Robson P, Walton JN. Presumed ataxia-telangiectasia in a man. *Br Med J* 1978; 2: 802-4.
51. Byrne E, Hallpike JF, Hanson JL, Sutherland GR, Thong JH. Ataxia without telangiectasia progressive multisystem degeneration with IgE deficiency and chromosomal instability. *J Neurol Sci* 1984; 66: 307-17.
52. Aicardi J, Barbosa C, Andermann E, Andermann F, Morcos R, Ghanem Z, et al. Ataxia-ocular motor apraxia: a syndrome mimicking ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 1988; 24: 497-502.
53. Cleaver JE, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum. In Scriver CA, Baude AL, Sly WS, Vale D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2949.
54. Lehmann AR, Bootsma D, Clarkson SG, Cleaver JE, McAlpine PY, et al. Nomenclature of human DNA repair genes. *Mutat Res* 1994; 315: 41-2.
55. Friedberg EC. Xeroderma pigmentosum, Cockayne's syndrome, helicases, and DNA repair: what's the relationship? *Cell* 1992; 71: 887-9.
56. Sewry CA, Voit T, Dubowitz V. Myopathy with unique ultrastructural feature in Marinesco-Sjögren syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24: 576-80.
57. Muller DP, Lloyd JK, Wolff OH. Vitamine E and neurological function. *Lancet* 1983; 1: 225-8.
58. Richter A, Rioux JD, Bouchard JP, Mercier J, Mathieu J, Ge B, et al. Location score and haplotype analyses of the locus for autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, in chromosome region 13q11. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 768-75.
59. Neuhauser G, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Genet* 1975; 7: 426-34.
60. Berman W, Haslam RHA, Konigsmark BW. A new familial syndrome with ataxia, hearing loss and mental retardation. *Arch Neurol* 1973; 29: 258-61.
61. Houroupien JS, Zucker DK, Moshe S, Peterson H de C. Behr syndrome. A clinical pathologic report. *Neurology* 1979; 29: 323-7.
62. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 3696-9.
63. Kremer H, Namel BC, van den Helm B, Arts WF, de Wijs IJ, Sisterman S, et al. Localization of the gene (or genes) for a syndrome with X-linked mental retardation, ataxia, weakness, hearing impairment, loss of vision and fatal course in early childhood. *Hum Genet* 1996; 98: 513-7.
64. Lutz R, Bodensteiner G, Schaefer B, Gay C. X Linked olivopontocerebellar atrophy. *Clin Genet* 1989; 35: 417-22.
65. Leggo J, Dalton A, Morrison PJ. Analysis of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6, dentatorubralpallidolusian atrophy, Friedreich's ataxia genes in a group of spinocerebellar ataxia patients in United Kingdom. *J Med Genet* 1997; 34: 982-5.
66. Gueschwind DN, Perlman S, Figueroa CP. The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 842-50.
67. Cancel G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Chneiweiss H, Neri C, et al. Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 1996; 57: 809-16.
68. Flanigan K, Gardner K, Alderson K, Galster B, Otterud B, Leppert MF, et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 392-9.
69. Panum LPW, Schut LJ, Lundgren JK, et al. Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from grandparents of president Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 1994; 8: 280-4.
70. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62-9.
71. Jodice C, Mantuano E, Veneziano L, Trettel F, Sabbadini G, Calandriello L, et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6) due to CAG repeat expansion in the CACNA 1A gene on chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1973-8.
72. Benomar A, Kroels L, Stevanin G. The gene of autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet* 1995; 10: 84-8.
73. Frontali M, Spadaro M, Giunti P, Bianco F, Jodice C, Persichetti F, et al. Autosomal dominant pure cerebellar ataxia: Neurological and genetic study. *Brain* 1992; 115: 1647-54.
74. Warner TT, Williams LD, Walker RW, Flinter F, Robb SA, Bunday SE, et al. A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidolusian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 1995; 47: 452-9.
75. Nicolaides P, Appleton RE, Fryer A. Cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural hearing loss (CAPOS): a new syndrome. *J Med Genet* 1996; 33: 419-21.
76. Chamoles N. Errores congénitos del metabolismo. En Fejerman N, Fernández Álvarez E, eds. *Neurología pediátrica*. 2 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 272-382.
77. World Federation of Neurology: Research Committee. Research Group on Huntington's chorea. Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. *J Neurol Sci* 1989; 94: 327-32.

ATAXIAS HEREDITARIAS

Resumen. Introducción y objetivo. *Las ataxias hereditarias conforman un amplio y 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. Nuestro objetivo en este trabajo es jerarquizar la orientación clínica de las heredoataxias y puntualizar sobre las diversas entidades reconocidas para, de esta manera, orientar los estudios complementarios a fin de llegar a un diagnóstico preciso. Desarrollo y conclusión. Las analizaremos dividiéndolas de acuerdo con su modo de presentación en congénitas—en general no evolutivas—y progresivas. Ambos grupos serán divididos en función de su modo de herencia, e incluiremos, además, los hallazgos moleculares específicos. [REV NEUROL 2000; 31: 288-96] [<http://www.revneurolog.com/3103/j030288.pdf>]*

Palabras clave. Ataxias espinocerebelosas. Ataxias hereditarias. Ataxias intermitentes. Ataxias progresivas. Genética de las ataxias. Síndromes cerebelosos congénitos.

ATAXIAS HEREDITÁRIAS

Resumo. Introdução e objetivo. *As ataxias hereditárias representam um amplo e complexo grupo de entidades cujo reconhecimento é essencial para a correcta avaliação genética, adequado controlo clínico e em alguns casos, a abordagem terapêutica adequada. A riqueza clínico-semiológica e os progressos em biologia molecular tornaram as ataxias hereditárias num dos temas mais cativantes da neurologia. O objectivo deste trabalho é hierarquizar a orientação clínica das ataxias hereditárias e apontá-las para as diversas entidades reconhecidas para, desta forma, orientar os exames complementares a fim de chegar a um diagnóstico preciso. Desenvolvimento e conclusão. Analisá-las-emos dividindo-as de acordo com a sua apresentação como congénitas, geralmente não evolutivas e progressivas. Ambos os grupos serão divididos em função do seu modo de transmissão e incluiremos, além disso, os achados moleculares específicos. [REV NEUROL 2000; 31: 288-96] [<http://www.revneurolog.com/3103/j030288.pdf>]*

Palavras chave. Ataxias espinocerebelosas. Ataxias hereditárias. Ataxias intermitentes. Ataxias progressivas. Genética das ataxias. Síndromas cerebelosas congénitas.