

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y GENÉTICAS DE LAS MUTACIONES DINÁMICAS EN CLÍNICA NEUROPEDIÁTRICA

Resumen. Las mutaciones dinámicas constituyen un nuevo tipo de alteración genética identificada en los últimos años. Consiste en un incremento en el número de repeticiones de un determinado trinucleótido que se asocia a un grupo de patologías neurológicas y/o neuromusculares concretas. Se caracterizan por presentar una inestabilidad inter e intrageneracional y por guardar una relación inversamente proporcional entre el número de repeticiones y la edad de aparición de los primeros síntomas (anticipación genética). Hasta el momento, se han descrito 13 enfermedades que presentan este tipo de mutación. Algunas, como el retraso mental ligado al sexo (X frágil), la distrofia miotónica o la ataxia de Friedreich, presentan un número anómalo de repeticiones de un trinucleótido que supera el millar. Otro grupo, conocido como trastornos de las poliglutaminas por ser el trinucleótido CAG el mismo que está repetido en todos los procesos (ataxias dominantes y familiares; enfermedad de Huntington), presenta un incremento de repeticiones que no excede el centenar. Finalmente, un tercer grupo recientemente descrito, la distrofia oculofaríngea, no excede de la decena. El motivo por el cual un incremento de repeticiones de un trinucleótido, que se puede encontrar dentro o fuera de un gen, se asocia a una enfermedad concreta, es una de las cuestiones que estas mutaciones tienen planteadas y que se empieza a conocer [REV NEUROL 1999; 28: 60-3].

Palabras clave. Anticipación genética. Mutación dinámica. Secuencias inestables. Trastornos de las poliglutaminas.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E GENÉTICAS DAS MUTAÇÕES DINÁMICAS EM CLÍNICA NEUROPEDIÁTRICA

Resumo. As mutações dinâmicas constituem um novo tipo de alteração genética identificada nos últimos anos. Consistem num aumento do número de repetições dum determinado trinucleótido, que se associa a um grupo de doenças neurológicas e/ou neuromusculares concretas. Caracterizam-se por apresentarem uma instabilidade inter e intrageneracional e por terem uma relação inversamente proporcional entre o número de repetições e a idade de aparecimento dos primeiros sintomas (anticipação genética). Até à data foram descritas 13 doenças que apresentam este tipo de mutação. Algumas delas, como o atraso mental ligado ao sexo (X frágil), a distrofia miotónica ou a ataxia de Friedreich, apresentam um número anormal de repetições de um trinucleótido que é superior ao milhar. Outro grupo, conhecido como as alterações das poliglutaminas, porque o trinucleótido CAG se repete em todas as patologias (ataxias dominantes e familiares; doença de Huntington), apresentam um aumento de repetições que não excede a centena. Finalmente um terceiro grupo recentemente descrito, a distrofia óculo-faríngea, não excede a dezena. A razão pela qual um aumento de repetições de um trinucleótido, que se pode encontrar dentro ou fora de um gene, se associa a uma dada doença é uma das questões que estas mutações têm colocado [REV NEUROL 1999; 28: 60-3].

Palavras chave. Alterações das poliglutaminas. Antecipação genética. Mutações dinâmicas. Sequências instáveis.

Ataxias congénitas de origen genético con anomalías estructurales del cerebelo

E. Bertini^a, J. Campos-Castelló^b

CONGENITAL ATAXIAS OF GENETIC ORIGIN WITH STRUCTURAL ANOMALIES OF THE CEREBELLUM

Summary. Congenital ataxia is not a rare condition for who is involved in the practice of pediatric neurology. After a brief description on the normal development of the cerebellum, we present an extensive review on the neurological disorders due to malformations or metabolic disorders associated with hypoplasia of the cerebellum and congenital ataxia [REV NEUROL 1999; 28: 63-8].

Key words. Congenital ataxia. Genetics. Pontocerebellar hypoplasia.

INTRODUCCIÓN

El hallazgo en la neuroimagen de una alteración cerebelosa y del tronco cerebral en un niño que tiene una historia clínica de hipotonía neonatal, asociada a un trastorno de los movimientos oculares y de la deglución, plantea un problema de diagnóstico diferencial en un grupo de enfermedades que han sido clasificadas como ataxias congénitas.

Existen algunas enfermedades metabólicas o neurodegenerativas que se asocian a una hipoplasia cerebelosa, como el déficit de glicoproteínas (CGD), la enfermedad de Tay-Sachs, las acidosis lácticas primarias, el déficit de piruvato deshidrogenasa o de citocromo oxidasa, la ceroidolipofuscinosis y la distrofia neuro-

axonal. Además, en la mayoría de las ataxias congénitas los mecanismos patogénicos actúan durante el desarrollo fetal y todavía no se conocen adecuadamente los defectos celulares y moleculares de base en estas enfermedades.

RESUMEN SINTÉTICO SOBRE EL DESARROLLO NORMAL DEL CEREBELO

Antes de presentar una revisión de los diferentes procesos que comportan como principal anomalía una malformación cerebelosa, tenemos que recordar brevemente las etapas evolutivas de la formación del cerebelo, porque la mayoría de las atrofias cerebelosas se producen, sin duda, en el curso del desarrollo fetal.

El córtex cerebeloso maduro está constituido por tres capas histológicas, desde la superficie hacia el interior: la capa molecular (CM), la capa de las células de Purkinje (CCP) y la capa de las células granulares (CCG). El cerebelo humano empieza a desarrollarse durante el segundo mes de la vida fetal a partir de los dos planos alares simétricos y situados en la parte rostral del rombencéfalo. Estos planos crecen entre los días 34 y 42, y después se

Recibido: 05.06.98. Aceptado: 04.07.98.

^a División de Neurología Pediátrica y Unidad de Medicina Molecular. Ospedale Bambino Gesù. Roma, Italia. ^b Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario San Carlos. Universidad Complutense. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Enrico Bertini. Piazza S. Onofrio, 4. I-00165 Roma, Italia. Fax: +39 66859 2024. E-mail: ebertini@tin.it

© 1998, REVISTA DE NEUROLOGÍA

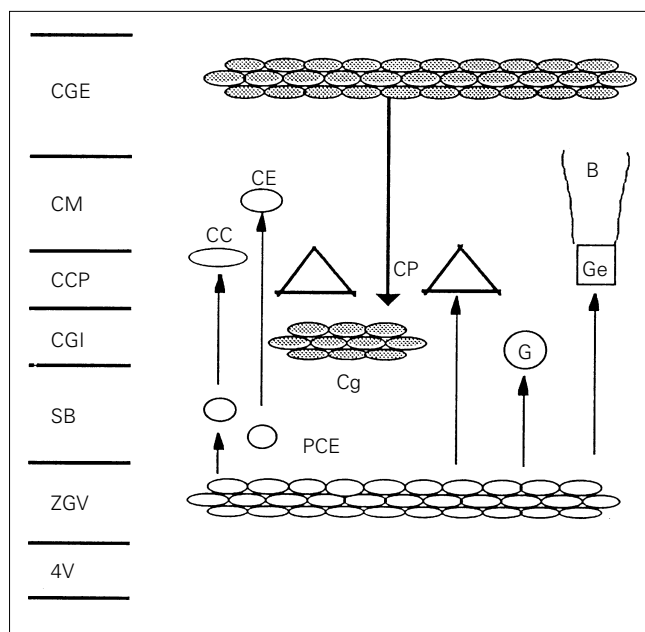


Figura 1. Representación esquemática del desarrollo del cerebelo. CGE: capa granular externa; CM: capa molecular; CCP: capas de células de Purkinje; CGI: capa granular interna; SB: sustancia blanca; ZGV: zona germinativa ventricular; 4V: IV ventrículo.

funden en la línea media más o menos en el segundo mes de la vida fetal, dando origen al vermis. El crecimiento en dirección lateral va a generar los hemisferios cerebelosos. Los defectos de la línea media del cerebelo son consecuencia, por tanto, de una falta en el crecimiento de los esbozos de los planos en dirección medial. Por eso, los defectos completos de la línea media del cerebelo, como en el síndrome de Joubert (SJ), o los defectos parciales, como en el síndrome de Dandy-Walker, tienen un origen en una época precoz del desarrollo fetal.

Al contrario del cerebro, que se origina en una sola dirección a partir de la capa germinativa periventricular, el córtex cerebeloso está generado por dos neuroepitelios distintos: una zona germinativa primaria al borde del IV ventrículo y una zona germinativa secundaria situada en la superficie del córtex cerebeloso, llamada capa granular externa (CGE) (Fig. 1). La CGE es un neuroepitelio constituido por neuroblastos predeterminados a diferenciarse en células en granos (Cg). Las células en estrella (PCE), las células canasta (CC) y también las células de Purkinje (CP) son generadas por la zona germinativa ventricular (ZGV). Los precursores de las interneuronas (células de Golgi epiteliales (Ge), células de Golgi de tipo II (G)) se dividen en la sustancia blanca (SB) algunos días antes de desaparecer el neuroepitelio ventricular.

El proceso de proliferación neuronal en el cerebelo es un proceso lento en relación con el cerebro. En el telencéfalo el centro germinativo periventricular empieza a generar las neuronas neocorticales entre la octava y la decimosexta semana de vida conceptual. En el cerebelo la CGE germinativa desaparece al fin del primer año de vida posnatal. Al principio las CP migran desde el neuroepitelio ventricular en dirección centrífuga y la CGE soporta una migración tangencial hasta cubrir totalmente la superficie cortical cerebelosa. En un segundo tiempo, las Cg inmaduras migran en dirección radial centrípeta para formar la capa granular interna (CGI). Para efectuar esta migración a través de la CM y la zona de

las CP, las Cg son guiadas por las fibras de Bergmann (B) orientadas radialmente.

El tiempo relativamente retrasado de proliferación neuronal en el desarrollo del cerebelo tiene obvias consecuencias en la patología malformativa de esta estructura. Causas tóxicas o virales pueden provocar malformaciones cerebelosas especialmente durante el período tardío de la gestación.

Asimismo, la sinaptogénesis del córtex cerebeloso es un proceso lento, que en la rata persiste hasta los 3 meses de vida posnatal, y la arborización dendrítica de las CP se desarrolla rápidamente en los primeros 25 días de la vida posnatal; también las aferencias cerebelosas se forman en los primeros 5 días de la vida posnatal. En este momento hay un exceso de conexiones neuronales: cuando en general en el cerebelo adulto encontramos una sola fibra trepadora asociada a una CP, en el córtex inmaduro se pueden observar hasta 4 fibras trepadoras asociadas a una CP. El exceso de conexiones neuronales y de CP se compensa por la masiva reducción de Cg (de la CPE y más tarde de la CGI), que se desarrollan en las 5 semanas de vida posnatal en la rata y hasta el fin del primer año en el hombre. La fase de eliminación de las Cg manifiesta histológicamente todas las características de un proceso apoptótico celular. Los mecanismos patogénicos pueden así afectar la proliferación neuronal, especialmente de la CGE, o actuar precozmente en la fase de apoptosis posmitótica. En síntesis, como en todo el sistema nervioso central, el desarrollo del cerebelo está regulado en gran parte por los siguientes mecanismos fundamentales:

- Factores de transcripción para la diferenciación entre metencéfalo y mielencéfalo (genes *homeobox*)
- Genes que regulan la especificidad y la diferenciación celular
- Genes que regulan la proliferación celular
- Genes que regulan la migración celular
- Genes que regulan la apoptosis celular
- Genes que regulan la sinaptogénesis.

LAS ATAXIAS CONGÉNITAS

Síndrome de Dandy-Walker

Es una de las malformaciones que más frecuentemente se asocia a hidrocefalo infantil y que se caracteriza por una fosa posterior amplia, en comunicación con el IV ventrículo, acompañada de una hipoplasia del vermis y, en ocasiones, asociada a hipoplasia del cuerpo caloso. Se sospecha en esta malformación una falta en la formación de los forámenes de Luschka y Magendie. Debe diferenciarse de la megacisterna magna o variante de Dandy-Walker y de los quistes aracnoideos. El síndrome de Dandy-Walker frecuentemente se puede asociar a aberraciones cromosómicas, que serán útiles en el futuro para localizaciones genéticas de las malformaciones cerebelosas (trisomía o tetrasomía 9; traslocación 11/22-t (11;22) (q23;q11); trisomía 22; traslocación 12/21-(12;21) (q24.1;q22.1); pentasomía X-49,XXXXX; inversión/duplicación del cromosoma 5-inv dup [5] (p13.1-p15.3)) [1].

Hipoplasia cerebelosa congénita autosómica recesiva con hipoplasia congénita de la capa de granulos

Se caracteriza por una ataxia congénita no progresiva con retraso del desarrollo mental y motórico, disartria, estrabismo e hipotonía en el primer año de vida. La gravedad del cuadro clínico es muy variable y se han descrito casos con sintomatología moderada. En los casos documentados anatomopatológicamente, el

cerebelo se presenta globalmente atrófico con pérdida de Cg y de CP. Se han descrito casos familiares que hacen hipotetizar una transmisión autosómica recesiva (AR) [2]. La fisiopatología de esta enfermedad no ha sido todavía bien interpretada. Estudios con el ratón mutante *weaver* (un modelo animal con una hipoplasia cerebelosa AR) sugieren una anomalía en la glía de Bergmann que provoca una deficiencia de la CGE. En la RMN se observa generalmente una atrofia cerebelosa marcada. Un estudio de ligamiento genético, en familias consanguíneas de la Isla Cayman, ha localizado una forma grave de hipotrofia cerebelosa en el cromosoma 19p13.3 [3].

Ataxia congénita asociada a hipogonadismo hipogonadotrópico

Esta forma de ataxia ha sido descrita más frecuentemente en adultos, pero también en niños en el primer año de vida [4]. La transmisión en algunos casos parece de tipo AR [4,5]. En esta forma, algunos autores hipotetizan un defecto del LHRH hipotalámico con niveles de gonadotropina tras estímulo con LHRH; otros autores piensan que el defecto es debido a un trastorno hipofisario primario de las células productoras de LH y FSH y prolactina [4]. La TAC cerebral muestra una atrofia cerebelosa y del tronco cerebral.

Ataxia cerebelosa-aniridia de Gillespie

Esta forma, caracterizada por una atrofia cerebelosa, ataxia y aniridia, fue descrita por primera vez por Gillespie, en 1965 [6], en algunos casos familiares, con una condición AR. En un estudio genético en tres familias, Glaser et al, en 1994 [7], han podido demostrar que el síndrome de Gillespie es una enfermedad distinta de otra forma de transmisión autosómica dominante (AD) donde se han reconocido mutaciones en el gen PAX6.

Hipoplasia o aplasia congénita no progresiva del cerebelo de transmisión autosómica dominante

Se han descrito algunas familias con transmisión, seguramente AD, de un trastorno con atrofia cerebelosa global, ataxia y nivel intelectual normal [8].

Hipoplasia congénita ligada al X

Illarioshkin et al, en 1996 [9], describieron una forma de atrofia cerebelosa con transmisión ligada al X en una familia de tres generaciones donde tres varones estaban afectados por una hipotonía generalizada de inicio neonatal. La ataxia se caracterizaba por un retraso de los hitos motores, disartria, movimientos lentos oculares y un desarrollo intelectual normal. Un estudio de ligamiento genético ha cartografiado este proceso en una región con un intervalo de 38 cM correspondiente a Xp11.2-q21.3 con un *lod score* de 4,66. Anteriormente se habían descrito otras familias con características similares y otro estudio de ligamiento más reciente ha permitido reducir el intervalo genético [10].

Síndrome de PEHO

Un estudio neuropatológico de ocho pacientes con síndrome de PEHO (*Progressive encephalopathy syndrome with Edema, Hypsarrhythmia and Optic atrophy*) ha mostrado lesiones macroscópicas limitadas al córtex cerebeloso y al nervio óptico, que era atrófico. Histológicamente en el cerebelo se describió una pérdida neuronal grave en la CGI. El número de las CP era normal pero reducidas de tamaño [11]. Este proceso aparece en el primer año de la vida y tiene una transmisión AR.

Síndrome de deficiencia de glicoproteínas tipo I

Descrito por primera vez por Jaeken et al, en 1987 [12], en cuatro pacientes de tres familias con un síndrome neurológico AR, aparece en los primeros meses de vida, con hipotonía, atrofia cerebelosa, lipodistrofia de los glúteos e inversión de los pezones. La enfermedad tiene una evolución progresiva con retraso del crecimiento, hepatopatía, deficiencia mental, desmielinización de los nervios periféricos, cardiomiopatía hipertrófica, retinopatía pigmentaria, ataxia truncal y reducción de algunos factores de la coagulación [13]. Desde un punto de vista bioquímico, se caracteriza por una reducción de las glicoproteínas circulantes con deficiencia parcial de ácido siálico, galactosa y N-acetilglucosamina. Para el diagnóstico bioquímico se determinan las isoformas de la transferrina que normalmente por focalización isoelectrica muestra una única isoforma, correspondiente al tetrámero (tetrasialo); en este síndrome se encuentran también las formas asialo y disialo. La RMN puede mostrar una atrofia olivopontocerebelosa o una malformación de DandyWalker. Recientemente se ha descubierto que el síndrome es debido a un defecto del gen que codifica la fosfomanosidasa (PMM II) cartografiada en el cromosoma 16p13 [14].

Apraxia oculomotora de Cogan

El cuadro clínico se caracteriza por: 1. Un defecto o ausencia de movimiento de la mirada horizontal para un objeto que aparece en la periferia del campo visual, y 2. La mirada horizontal viene compensada por una desviación de la cabeza. Fue descrita por primera vez por Cogan, en 1952 [15], en cinco familias con transmisión AD o AR. Este síndrome se ha descrito asociado al SJ, en la ataxia-telangectasia y en la enfermedad de Gaucher neuropática tipo III.

Síndrome de Joubert

Descrito por Marie Joubert et al, en 1969 [16], como un síndrome con características clínicas, oftalmológicas y neurorradiológicas peculiares, es de transmisión AR. Clínicamente los pacientes muestran una hiperventilación periódica, con apnea e hipotonía ya en período neonatal, movimientos oculares anormales, protrusión rítmica de la lengua, retraso mental (en algunos pacientes) y ataxia. Las neuroimágenes muestran disgenesia con ausencia o hipoplasia del vermis cerebeloso, deformación del mesencéfalo, de la unión pontomesencefálica o hipoplasia del pedúnculo cerebeloso superior con un aspecto de 'diente molar' en los cortes axiales [17]. En 1992, Saraiva y Baraister [18], en un estudio de 94 casos subdividieron este síndrome en dos grupos: 1. Los que tienen una distrofia retiniana o displasia del nervio óptico o coloboma coriorretiniano, y 2. Los que no muestran distrofia retiniana. Algunas familias muestran siempre esta distrofia retiniana y está siempre presente cuando existen quistes renales. Es un síndrome debido a una malformación del mesencéfalo y del vermis cerebeloso, que muestran un signo patognomónico en la RMN. Se ha descrito una asociación entre el SJ y el síndrome de CHARGE (*Coloboma of the eye, Heart defect, Atresia of the choana, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, and Ear anomalies or deafness*) [19]. No está muy clara la diferencia entre el síndrome de COACH y el SJ [20].

Síndrome de COACH

Este síndrome fue descrito con el acrónimo COACH (*Cerebellar vermis hypoplasia, Oligophrenia, congenital Ataxia, Coloboma and Hepatic fibrocirrhosis*) por primera vez por Verloes y Lam-

botte, en 1989 [21], en tres niños de dos familias. En una de las familias los padres eran consanguíneos. Las características clínicas se pueden resumir en una atrofia cerebelosa vermiana, evolución a cirrosis hepática, facies peculiar, coloboma coriorretiniano y moderado retraso mental. Los aspectos neurorradiológicos son similares a los que se observan en el SJ, pero la enfermedad hepática progresiva es un elemento diferencial con el SJ con coloboma coriorretiniano. Los estudios anatomopatológicos del hígado han mostrado una proliferación de los ductos biliares [22]. Otros autores han descrito una asociación con insuficiencia renal progresiva por nefropatía multiquistica [23].

Síndrome de Barth tipo I

Descrito originalmente por Norman, en 1961 [24], en un niño que murió a los 6 meses de edad, ha sido después clasificado por Barth, en 1993 [25], como una hipoplasia pontoneocerebelosa. Neuropatológicamente, los pacientes presentan una hipoplasia cerebelosa con reducción del tamaño de las folias, pérdida de gránulos, degeneración y gliosis de los núcleos dentados y de las neuronas pontinas, degeneración bulbar y de las neuronas motoras de las astas anteriores con aspectos degenerativos del tálamo y de los ganglios basales.

Síndrome de Barth tipo II

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa de origen prenatal, descrita en siete niños de cinco familias de origen holandés [26]. Se caracteriza por una microcefalia, paraparesia espástica, discinesia extrapiramidal y la falta de adquisición de las funciones motoras voluntarias e intelectivas. Cuatro pacientes murieron en los primeros años de vida. La neuroimagen mostró una marcada hipoplasia cerebelosa y del tronco cerebral (pons). En un caso, la autopsia mostró una grave pérdida neuronal en todo el sistema olivopontoneocerebeloso con preservación relativa del vermis y flóculo. Se transmite con herencia AR.

Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson con hipoplasia cerebelosa y pancitopenia

En 1970, Hoyeraal [27] describió los casos de dos varones y Hreidarsson et al, en 1988 [28], publicaron el de un niño, que presentaban una trombocitopenia congénita con evolución a pancitopenia en el segundo año de vida. Además, sufrían microcefalia con atrofia cerebelosa, retraso de crecimiento de origen prenatal y grave retraso mental. Los padres eran consanguíneos en el caso de Hreidarsson, lo cual sugería una transmisión AR. Otro caso ha sido publicado más recientemente por Aalfs et al en 1995 [29].

Rombencefalosinapsis

Es una malformación cerebelosa extraña caracterizada por una agenesia o hipogenesia del vermis cerebeloso con fusión de los hemisferios cerebelosos que se puede diagnosticar por RMN. En un caso se observó una asociación con anomalías de las manos e hipoplasia de la falanges [30].

Síndrome 3C de Ritscher-Schinzel

Se han descrito unos cinco casos con este trastorno conocido como síndrome de Ritscher-Schinzel o de 3C (cranio-cerebelo-cardíaco). En una misma familia dos niñas presentaron este síndrome, siendo el resto de los casos esporádicos.

Este síndrome malformativo recientemente definido se caracteriza por anomalías congénitas del cráneo, tronco cerebral y

cardíacas [31]. Las anomalías incluyen una frente alta y prominente, una hipoplasia del vermis cerebeloso, con un quiste de la fosa posterior y un defecto septal atrial o atrioventricular con o sin otras malformaciones cardíacas. Se hipotetiza una transmisión AR.

En un caso se describió una deleción en el cromosoma 22q11 correspondiente al síndrome velo-cardio-facial (SVCF) o síndrome de Shprintzen [32]. Esta descripción confirma una superposición entre el SVCF y el síndrome 3C.

Síndrome de Marden-Walker

Marden y Walker, en 1966 [33], describieron el caso de un niño con blefarofimosis, micrognatia, cara amílica, cifoescoliosis, artrogriposis, esternón carenado y aracnodactilia. Otras descripciones confirmaron una transmisión AR. García-Alix et al, en 1992 [34], encontraron en la RMN de un lactante de pocos meses de vida una ausencia del cuerpo calloso, hipoplasia del vermis y de los hemisferios cerebelosos.

Síndrome acrocalloso

Es un síndrome con transmisión AR caracterizado por polidactilia postaxial, duplicación del dedo gordo, macrocefalia, ausencia del cuerpo calloso y grave retraso mental. En 1990, Hendriks et al [35] publicaron un caso con asociación a hipoplasia cerebelosa.

Síndrome oto-palato-digital tipo II

Este síndrome, que se transmite ligado al X, se caracteriza por una sordera de conducción, una palatosquisis, una facies característica (con aplanamiento de la raíz nasal), un aumento del espacio interdigital y una displasia generalizada de los huesos. Se ha descrito una familia con asociación de hidrocefalia e hipoplasia cerebelosa [36].

Síndrome oro-facio-digital

Se ha descrito un caso con síndrome oro-facio-digital en dos hermanos (niña y niño) de origen ashkenazi, que presentaban polidactilia postaxial de los pies y manos, retraso mental, hipoplasia cerebelosa, pectus excavatum, reducción mesomielica de los miembros superiores e inferiores y 'dipples' pretibiales [37].

OTRAS ENFERMEDADES EXTRAÑAS

Síndrome de ataxia-microcefalia-catarata de transmisión AR. Este síndrome fue descrito, en 1992, por Ziv et al [38], en dos niños de una familia de origen árabe con padres consanguíneos que presentaban ataxia, hipotonía, microcefalia y catarata bilateral congénita. Estos niños tenían niveles de inmunoglobinas plasmáticas y alfa-fetoproteína normales con estabilidad de los linfocitos hemáticos y de los fibroblastos tratados con Rx, diferenciándose genéticamente de otras familias con ataxia-telangiectasia.

Síndrome de autismo, grave retraso mental, epilepsia y deficiencia de adenosuccinato liasa hepática. En 1984, Jaeken y van den Berghe [39] describieron en ocho niños este síndrome junto a un aumento en los líquidos biológicos de succiniladenosina (S-Ado) y succinalaminoimidazol carboxamida ribosido (SAICA ribosido), que son los dos derivados defosforilados de los dos sustratos de adenilsuccinasa. Algunos mostraban una hipoplasia del cerebelo.

Hipoplasia cerebelosa en la L-2-hidroxiglutarico aciduria. Barth

et al, en 1993 [40], describieron este trastorno metabólico AR con leucoencefalopatía subcortical, ataxia progresiva y retraso mental.

Distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD). Con frecuencia, en la RMN de esta entidad se encuentran imágenes de patología cerebelosa. En una revisión de 25 pacientes con FCMD descritos con RMN—uno de los cuales fue también estudiado post mórtem—, se valoraron dos tipos de anomalías cerebelosas características: 1. Desorganización de las folias cerebelosas (16 casos), y 2. Grupos de quistes intraparenquimatosos cerca de las áreas de desorganización cortical (23 casos). El caso autópsico reveló que la desorganización cortical corresponde a polimicrogiria y los quistes se relacionaron con la polimicrogiria [41].

Hipoplasia cerebelosa y esclerosis endostal. Esta enfermedad se ha descrito en tres niños, dos de los cuales eran hermanos [42]. Los tres pacientes presentaban ataxia, retraso del desarrollo, microcefalia, estatura corta, oligodoncia, nistagmus y luxación de cadera.

Síndrome congénito hereditario no progresivo de transmisión AD. Se han descrito algunas familias con miembros que presentan un síndrome congénito hereditario no progresivo de transmisión AD caracterizado por un nistagmus vertical y ataxia y cuya RMN muestra una atrofia del vermis cerebeloso [43].

Malformaciones cerebrales y cerebelosas asociadas a linfedema congénito. En 1993, Hourihane et al [44] describieron los casos de tres hermanos que presentaban este tipo de malformaciones. Los padres de estos niños eran consanguíneos, en concreto, primos segundos. El síndrome tiene algunos aspectos comunes con el de Walker-Warburg.

Síndrome oculo-cerebelo-renal. En 1982, Hunter et al publicaron [45] una descripción anatomoclínica de este síndrome, con transmisión AR, que consistía en una ausencia de la CGI, retraso mental, degeneración tapetoretiniana y glomerulopatía progresiva.

Atrofia cerebelosa asociada a 3-metil-glutacónico aciduria. Se ha descrito el caso de un niño, nacido de padres consanguíneos, que presentaba esta entidad junto con un grave retraso del desarrollo motor y mental [46]. Ha sido denominada 3-metil-glutacónico aciduria tipo 4 para diferenciarla de la forma tipo 1 (AR con retraso mental y deficiencia de 3-metilglutacolonil-CoA hidratasa), de la forma tipo 2 (ligada al X con cardiomiopatía hipertrófica y deficiencia múltiple de las enzimas de la cadena respiratoria), y de la forma tipo 3 (AR con paraplejía, ataxia y atrofia óptica en los judíos de origen irakena) [47].

Atrofia cerebelosa asociada a deficiencia de citocromo-oxidasa. La atrofia cerebelosa se puede asociar también a una deficiencia de citocromo oxidasa por interferencia con el desarrollo fetal tardío, y también se ha descrito en algunos casos de deficiencia de piruvato deshidrogenasa y disfunción del ciclo tricarbóxico [48].

Una hipoplasia cerebelosa global se puede asociar a una retinopatía pigmentosa de transmisión AR [49].

Se ha descrito una asociación de calcificaciones cerebrales e hipoplasia cerebelosa [50].

CONCLUSIONES

En esta revisión hemos presentado una panorámica de las ataxias congénitas genéticamente determinadas, con particular atención a los todavía poco conocidos mecanismos patogénéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- MacDonald EA, Holden JJ. Duplication 12q24-qter in an infant with Dandy-Walker syndrome. *J Neurogenet* 1985; 2: 123-9.
- 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; 25: 183-90.
- Nystuen A, Benke PJ, Merren J, Stone EM, Sheffield VC. A cerebellar ataxia locus identified by DNA pooling to search for linkage disequilibrium in an isolated population from the Cayman Islands. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 525-31.
- Abs R, van Vleymen E, Parizel PM, van Acker K, Martin M, Martin JJ. Congenital cerebellar hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism. *J Neurol Sci* 1990; 98: 259-65.
- Berciano J, Amado JA, Freijanes J, Rebollo M, Vaquero A. Familial cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for hypothalamic LHRH deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 747-51.
- Gillespie FD. Aniridia, cerebellar ataxia and oligophrenia in siblings. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 338-41.
- Glaser T, Ton CCT, Mueller R, Petzl-Erler ML, Oliver C, Nevin NC, et al. Absence of PAX6 gene mutations in Gillespie syndrome (partial aniridia, cerebellar ataxia and mental retardation). *Genomics* 1994; 19: 145-8.
- Kornberg AJ, Shield LK. An extended phenotype of an early-onset inherited nonprogressive cerebellar ataxia syndrome. *J Child Neurol* 1991; 6: 20-3.
- Illarioshkin SN, Tanaka H, Markova ED, Nikolskaya, NN, Ivanova-Smolenskaya IA, Tsuji S. X-linked nonprogressive congenital cerebellar hypoplasia: clinical description and mapping to chromosome Xq. *Ann Neurol* 1996; 40: 75-83.
- Bertini E, des Portes V, Vicari S, Dionisi-Vici C, Fariello G, Piantadosi C, et al. Congenital X-linked non progressive ataxia: linkage studies in a second family. *Ann Neurol* 1997; 42: 499.
- Haltia M, Somer M. Infantile cerebello-optic atrophy. Neuropathology of the progressive encephalopathy syndrome with edema, hypsarrhythmia and optic atrophy (the PEHO syndrome). *Acta Neuropathol (Berl)* 1993; 853: 241-7.
- Jaeken J, Eggermont E, Stibler H. An apparent homozygous X-linked disorder with carbohydrate-deficient serum glycoproteins. *Lancet* 1987; 8572: 1398.
- Clayton PT, Winchester BG, Keir G. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in a neonate with the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 857-61.
- Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cunha M, Jaeken J, Cassiman JJ, et al. Mutations in PMMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nat Genet* 1997; 16: 88-92.
- Cogan DG. A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryng* 1952; 56: 853-62.
- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia and retardation. *Neurology* 1969; 19: 813-25.
- Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling, RG, et al. Joubert syndrome revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12: 423-30.
- Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review (see comments). *Am J Med Genet* 1992; 43: 726-31.
- Menenzes M, Coker SB. CHARGE and Joubert syndromes: are they a single disorder? *Pediatr Neurol* 1990; 6: 428-30.
- Lewis SM, Roberts EA, Marcon MA, Harvey E, Phillips MJ, Chuang SA, et al. Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis: an entity in the spectrum of oculo-encephalo-hepato-renal disorders. *Am J Med Genet* 1994; 52: 419-26.
- Verloes A, Lambotte C. Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypoplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma and hepatic fibrosis. *Am J Med Genet* 1989; 32: 227-32.
- Wiesner GL, Snover DC, Rank J, Tuchman M. Familial cerebellar ataxia

- and hepatic fibrosis—a variant of COACH syndrome with biliary ductal proliferation. *Am J Hum Genet* 1992; 51 (Suppl): A110. (Abstract).
23. Kumar S, Rankin R. Renal insufficiency is a component of COACH syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 61: 122-6.
 24. Norman RM. Cerebellar hypoplasia in Werdnig-Hofmann disease. *Arch Dis Child* 1961; 36: 96-101.
 25. Barth PG. Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. *Brain & Develop* 1993; 15: 411-22.
 26. Barth PG, Vrensen GF, Uylings HB, Oorthuys JW, Stam FC. Inherited syndrome of microcephaly, dyskinesia and pontocerebellar hypoplasia: a systemic atrophy with early onset. *J Neurol Sci* 1990; 97: 25-42.
 27. Hoyeraal HM, Lamvik J, Moe PJ. Congenital hypoplastic thrombocytopenia and cerebral malformations in two brothers. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 185-91.
 28. Hreidarsson S, Kristjánsson K, Johannesson G, Johannesson JH. A syndrome of progressive pancytopenia with microcephaly, cerebellar hypoplasia and growth failure. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 773-5.
 29. Aalfs CM, van den Berg H, Barth PG, Hennekam RC. The Hoyeraal-Hreidarsson syndrome: the fourth case of a separate entity with prenatal growth retardation, progressive pancytopenia and cerebellar hypoplasia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 304-8.
 30. Aydingoz U, Cila A, Akta, G. Rhombencephalosynapsis associated with hand anomalies. *Br J Radiol* 1997; 70: 764-6.
 31. Hoo JJ, Kreiter M, Halverson N, Perszyk A. 3C (cranio-cerebello-cardiac) syndrome: a recently delineated and easily recognizable congenital malformation syndrome [see comments]. *Am J Med Genet* 1994; 52: 66-9.
 32. Devriendt K, Thienen MN, Swillen A, Fryns JP. Cerebellar hypoplasia in a patient with velo-cardio-facial syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 949-53.
 33. Marden PM, Walker WA. A new generalized connective tissue syndrome. *Am J Dis Child* 1966; 112: 225-8.
 34. García-Alix A, Blanco D, Cabanas F, García-Sánchez P, Pellicer A, Quero J. Early neurological manifestations and brain anomalies in Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 41-5.
 35. Hendriks HJE, Brunner HG, Haagen TAM, Hamel BCJ. Acrocallosal syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35: 443-6.
 36. Stratton RF, Bluestone DL. Oto-palatal-digital syndrome type II with X-linked cerebellar hypoplasia/hydrocephalus. *Am J Med Genet* 1991; 41: 169-72.
 37. Chitayat D, Stalker HJ, Azouz EM. Autosomal recessive oral-facial-digital syndrome with resemblance to OFD types II, III, IV and VI: a new OFD syndrome? *Am J Med Genet* 1992; 44: 567-72.
 38. Ziv Y, Frydman M, Lange E, Zelnik N, Rotman G, Julier C, et al. Ataxia-telangiectasia: linkage analysis in highly inbred Arab and Druse families and differentiation from an ataxia-microcephaly-cataract syndrome. *Hum Genet* 1992; 88: 619-26.
 39. Jaeken J, van den Berghe G. An infantile autistic syndrome characterized by the presence of succinylpurines in body fluids. *Lancet* 1984; 8411: 1058-61.
 40. Barth PG, Hoffmann GF, Jaeken J, Wanders RJ, Duran M, Jansen GA, et al. L-2-hydroxyglutaric acidemia: clinical and biochemical findings in 12 patients and preliminary report on L-2-hydroxyacid dehydrogenase. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 753-61.
 41. Aida N, Yagishita A, Takada K, Katsumata Y. Cerebellar MR in Fukuyama congenital muscular dystrophy: polymicrogyria with cystic lesions. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1755-9.
 42. Charrow J, Poznanski AK, Unger FM, Robinow M. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia and endosteal sclerosis: a newly recognized syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 464-8.
 43. Furman JM, Baloh RW, Yee RD. Eye movement abnormalities in a family with cerebellar vermian atrophy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1986; 101: 371-7.
 44. Hourihane JO, Bennett CP, Chaudhuri R, Robb SA, Martin ND. A sibship with a neuronal migration defect, cerebellar hypoplasia and congenital lymphedema. *Neuropediatrics* 1993; 24: 43-6.
 45. Hunter AG, Jurenka S, Thompson D, Evans JA. Absence of the cerebellar granular layer, mental retardation, tapetoretinal degeneration and progressive glomerulopathy: an autosomal recessive oculo-renal-cerebellar syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 11: 383-95.
 46. Chitayat D, Chemke J, Gibson KM, Mamer OA, Kronick JB, McGill JJ, et al. 3-methylglutaconic aciduria: a marker for as yet unspecified disorders and the relevance of prenatal diagnosis in a 'new' type ('type 4'). *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 204-12.
 47. Elpeleg ON, Costeff H, Joseph A, Shental Y, Weitz R, Gibson KM. 3-methylglutaconic aciduria in the Iraqi-Jewish 'optic atrophy plus' (Costeff syndrome). *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 167-72.
 48. Lincke CR, van den Bogert C, Nijtmans LG, Wanders RJ, Tamminga P, Barth PG. Cerebellar hypoplasia in respiratory chain dysfunction. *Neuropediatrics* 1996; 27: 216-8.
 49. Dooley JM, LaRoche GR, Tremblay F, Riding M. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia and tapetoretinal degeneration: a new syndrome. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 232-4.
 50. Troost D, van Rossum A, Veiga-Pires J, Willemse J. Cerebral calcifications and cerebellar hypoplasia in two children: clinical, radiologic and neuropathological studies. A separate neurodevelopmental entity. *Neuropediatrics* 1984; 15: 102-9.

APÉNDICE: MODELOS ANIMALES

- Harrison SM, Roffler-Tarlov S. Male-sterile phenotype of the neurological mouse mutant weaver. *Dev Dyn* 1994; 200: 26-38.
- Aikawa H, Nonaka I, Woo M, Tsugane T, Esaki K. Shaking rat Kawasaki (SRK): a new neurological mutant rat in the Wistar strain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988; 76: 366-72.
- Inada S, Mochizuki M, Izumo S, Kuriyama M, Sakamoto H, Kawasaki Y, et al. Study of hereditary cerebellar degeneration in cats. *Am J Vet Res* 1996; 57: 296-301.
- Knox B, Askaa J, Basse A, Bitsch V, Eskildsen M, Mandrup M, et al. Congenital ataxia and tremor with cerebellar hypoplasia in piglets borne by sows treated with Neguvon vet. (metrifonate, trichlorfon) during pregnancy. *Nord Vet Med* 1978; 30: 538-45.
- Kornegay JN. Cerebellar vermian hypoplasia in dogs. *Vet Pathol* 1986; 23: 374-9.
- Kronevi T, Hansen HJ, Jonsson OJ. Cerebellar hypoplasia of unknown etiology in pigs. *Vet Rec* 1975; 96: 403-4.
- Kronevi T, Ostensson K, Lesser J. A case of partial cerebellar hypoplasia in a cat. *Nord Vet Med* 1978; 30: 221-2.
- Kuwamura M, Yoshida T, Ishida A, Tsudzuki M, Yamate J, Kotani T, et al. Cerebellar vermis defect: a new neurological mutation in the rat. *J Hered* 1996; 87: 161-2.
- Morgan JI, Slemmon JR, Danho W, Hempstead J, Berrebi AS, Mugnaini E. Cerebellin and related postsynaptic peptides in the brain of normal and neurodevelopmentally mutant vertebrates. *Synapse* 1988; 2: 117-24.
- Narita M, Fukunaga N, Inui S. Congenital cerebellar hypoplasia in newborn calves. *Natl Inst Anim Health Q (Tokyo)* 1979; 19: 114-20.

ATAXIAS CONGÉNITAS DE ORIGEN GENÉTICO CON ANOMALÍAS ESTRUCTURALES DEL CEREBELO

Resumen. Las ataxias congénitas no representan un problema extraño en la práctica de neurología pediátrica. Tras una breve descripción del desarrollo normal del cerebelo, presentamos una revisión de las enfermedades neurológicas de origen malformativo o asociadas a trastornos metabólicos, que se acompañan de hipoplasia cerebelosa y ataxia congénita [REV NEUROL 1999; 28: 63-8].

Palabras clave. Ataxias congénitas. Genética. Hipoplasia pontoneocerebelosa.

ATAXIAS CONGÉNITAS DE ORIGEM GENÉTICA COM ANOMALIAS ESTRUTURAIS DO CEREBELO

Resumo. As ataxias congénitas não representam um problema estranho na prática da neurologia pediátrica. Após uma breve descrição do desenvolvimento normal do cerebelo, apresentamos uma revisão das doenças neurológicas de origem malformativa ou associadas a alterações metabólicas, que se acompanham de hipoplasia cerebelosa e ataxia congénita [REV NEUROL 1999; 28: 63-8].

Palavras chave. Ataxias congénitas. Genética. Hipoplasia pontoneocerebelosa.