

# Ataxia espinocerebelosa en tres casos con relación familiar

Guillermo A. Orozco <sup>(1)</sup>



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License

OPEN ACCESS

1 Médico. Egresado del Postgrado de Neurología; Universidad San Francisco de Quito; Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador.

## Correspondencia:

Dr. Guillermo Orozco. Ciudadela Carlos Andrade Marín, Urbina 56-117 y Arcos; Quito, Ecuador.  
E-mail: orozco\_guillermo@hotmail.com

**Recibido:** 15 - Septiembre - 2011  
**Aceptado:** 11 - Noviembre - 2011

**Palabras clave:** Adulto, Enfermedades del sistema nervioso, Enfermedad neurodegenerativa, Ataxia cerebelosa, Ataxia Espinocerebelosa, Reporte de caso

## Resumen

### Contexto

El término ataxia se emplea para designar a un grupo heterogéneo de enfermedades degenerativas del sistema nervioso, cuyo origen puede ser o no genético. Se presentan tres casos emparentados, afectados por un cuadro clínico casi idéntico de ataxia de inicio tardío y demencia. Se da a conocer esta situación clínica poco común y se la analiza de acuerdo a los conceptos actuales provenientes del entendimiento moderno de las ataxias

### Presentación de los casos

Se trató de tres hermanas con edades de 53, 50 y 47 años, todas residentes en Quito, que mostraron un desarrollo normal hasta aproximadamente sus 40 años de edad. A partir de entonces presentaron progresivamente marcha inestable, ampliación de la base de sustentación, dificultad para tareas manuales, disartria, desorientación espacial; así como cambios conductuales tales como irritabilidad, agresividad, dificultad en las relaciones interpersonales, descuido en el cuidado personal y finalmente pérdida de la independencia para las actividades de la vida diaria. La valoración neuropsicológica encontró un patrón común caracterizado por lentificación del lenguaje, afectación de la nominación y de la memoria; deterioro de abstracción, acalculia, apraxia de construcción, apatía, abulia, inflexibilidad, perseveración e impulsividad, entre otros. La imagen de resonancia magnética reveló una atrofia cerebelosa severa en las tres hermanas. Se identificaron antecedentes de un cuadro clínico similar en el padre (fallecido) de las pacientes.

### Conclusiones

La ataxia de inicio tardío y la demencia de predominio subcortical en la caracterización neuropsicológica, sumados al antecedente familiar y los hallazgos de neuroimagen, permitió considerar que las tres pacientes sufrieron de una forma de ataxia autosómico dominante, muy probablemente del grupo de trastornos actualmente conocidos como ataxias espinocerebelosas. La confirmación del genotipo requiere del análisis de la mutación, pues el solapamiento clínico de los fenotipos hace imposible la predicción confiable del mismo.

Rev Med Vozandes 2012; 23: 71-75

## Abstract

### Spinocerebellar ataxia in three cases with family relationship

#### Background

The term ataxia is employed to designate a heterogeneous group of degenerative diseases of the nervous system, whose origin can be genetic or not. Three cases with family relationship were affected by a similar disease characterized by a late-onset ataxia and dementia. This rare clinical situation is analyzed according to current concepts from the modern understanding of the ataxias.

#### Case Report

Three sisters aged 53, 50 and 47 years old from Quito-Ecuador, showed a normal development until they were 40 years old. Then they developed a progressive unsteady gait, difficulty in performing manual tasks, dysarthria, difficulties with spatial orientation and behavioral changes such as irritability, aggressiveness, and difficulty in interpersonal relationships, neglect of personal care and finally loss of independence for activities of daily living. Neuropsychological assessment showed a common pattern characterized by slowing of speech, impairment of the nomination and the memory, impairment of abstraction, acalculia, constructional apraxia, apathy, abulia, inflexibility, perseveration, and impulsivity, among others. The magnetic resonance imaging revealed a severe cerebellar atrophy in all three sisters. We identified a clinical history similar in the father (deceased) of patients.

#### Conclusion

The late-onset ataxia and subcortical predominating dementia in neuropsychological characterization, plus the family history and neuroimaging findings, allowed us to consider that the three patients suffered from an autosomal dominant ataxia, probably an spinocerebellar ataxia. Confirmation of the genotype requires an analysis of the mutation.

**Keywords:** Adult, Nervous system diseases, Neurodegenerative diseases, Cerebellar ataxia, Spinocerebellar ataxia, Case Report

## Introducción

El término ataxia, que literalmente significa "ausencia de orden" y denota un síndrome clínico de incoordinación, también se usa para designar un grupo específico de enfermedades degenerativas del sistema nervioso, entre las cuales la ataxia progresiva es la manifestación clínica predominante. Estos trastornos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades cuyo origen puede ser o no genético. Se estima que por lo menos existen entre 50 y 100 ataxias diferentes, cada una con etiología genética o molecular distinta<sup>[1]</sup>.

Las ataxias degenerativas<sup>[2]</sup> pueden dividirse en tres grupos mayores: I) ataxias adquiridas debidas a causas exógenas o endógenas no genéticas, II) ataxias hereditarias y III) ataxias no hereditarias. Las ataxias hereditarias<sup>[3]</sup> a su vez comprenden dos clases: 1) las causadas por errores innatos del metabolismo, con herencia autosómico recesiva y presentación en la infancia; y, 2) ataxias progresivas no debidas a errores innatos del metabolismo, que son el subgrupo más común y se clasifican de acuerdo al modo de herencia en: a) autosómico dominantes, b) autosómico recesivos, c) ligadas a cromosoma X; y, d) formas mitocondriales.

En este reporte se presentan tres casos emparentados, afectados por una combinación de ataxia de inicio tardío y demencia, con datos que sugieren un patrón de transmisión heredofamiliar específico. Se da a conocer esta situación clínica poco común y se la analiza de acuerdo a los conceptos actuales provenientes del entendimiento moderno de las ataxias.

## † Sujetos, métodos y hallazgos

Los casos inicialmente se identificaron en el año 2007, durante la consulta médica de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito. Para la preparación de este reporte, se contactó a los familiares y las pacientes en mayo del 2011, a fin de verificar y actualizar los distintos datos de interés. Se entrevistó a los familiares responsables del cuidado de las pacientes y se valoró la condición clínica actual de las pacientes en su lugar de residencia. A cada paciente se efectuó un examen neurológico, que incluyó evaluación de la fuerza muscular, sensibilidad, pruebas cerebelosas, reflejos osteotendinosos, nervios craneales, prueba de Romberg y un test del estado mini-mental de Folstein. La valoración neuropsicológica fue realizada por un neuropsicólogo durante la atención hospitalaria. No se repitieron estudios de imagen y los que se presentan corresponden a los efectuados al momento del diagnóstico. De la familia se obtuvo el respectivo consentimiento informado, para proceder con la evaluación de las pacientes, captura de información y comunicación científica de los casos.

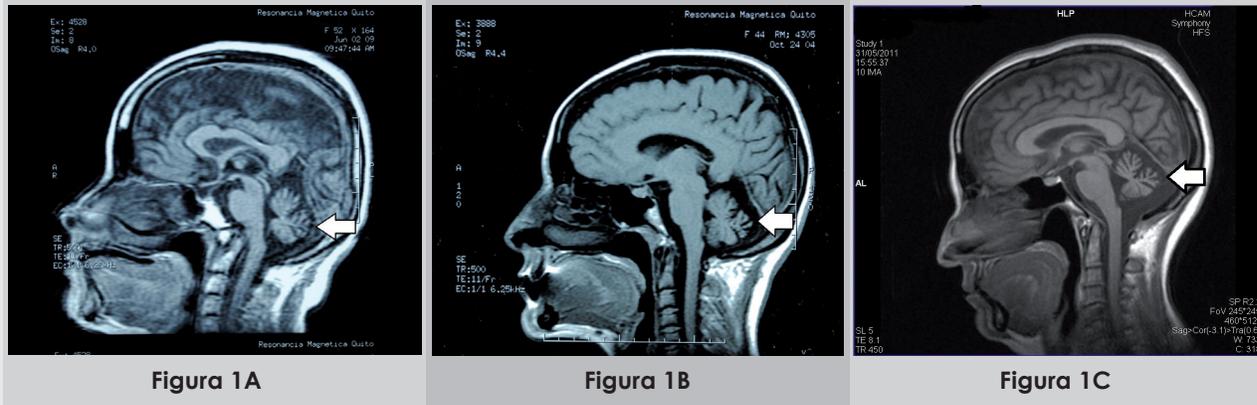
### Presentación de los casos

Se trató de tres hermanas con edades actuales de 53, 50 y 47 años, todas residentes en Quito. La historia de la enfermedad fue similar para los tres casos. Las tres mujeres se desarrollaron sin novedad

Tabla 1. Principales hallazgos del examen físico en tres hermanas con cuadro común de ataxia tardía y demencia

	Hermana # 1	Hermana # 2	Hermana # 3
Edad actual (en el año 2011)	53 años	50 años	47 años
Edad de inicio de síntomas neurológicos	Alrededor de los 40 años	Alrededor de los 40 años	Alrededor de los 40 años
Ataxia de miembros	++	+++	+
Ataxia de la marcha	++	+++	++
Disidiadocinesia	+++	+++	+++
Disartria	Moderada de tipo espástico	Moderada de tipo espástico	Moderada de tipo espástico
Reflejos osteotendinosos	Normorreflexia	Hiperreflexia	Normorreflexia
Espasticidad	+	++	Ausente
Respuesta plantar	Extensora	Extensora unilateral	Flexora
Ampliación de la base de sustentación en la bipedestación	+++	+++	+++
Puntaje en el Test Mini-mental de Folstein/30	18	16	14

Valoración: (+) defecto leve, (++) defecto moderado, (+++) defecto severo



**Figura 1.** Imágenes de resonancia magnética (IRM) de los tres casos (hermanas) con ataxia tardía y demencia. Se observa como hallazgo común una clara atrofia cerebelosa (flechas). Las imágenes fueron tomadas en fechas y magnetos diferentes.

- 1A:** IRM de hermana # 1, corte sagital en FLAIR de junio de 2009;
- 1B:** IRM de hermana # 2, corte sagital T1 de octubre del 2004.
- 1C:** IRM de hermana # 3, corte sagital T1 de mayo de 2011.

aparente en los campos educacional, social y laboral hasta aproximadamente la edad de 40 años. A partir de entonces presentaron progresivamente problemas con el balance en la bipedestación, marcha inestable, ampliación de la base de sustentación, dificultad para efectuar tareas manuales finas, deterioro de la caligrafía y disartria. Simultáneamente la familia apreció cambios progresivos de conducta como irritabilidad, agresividad, y dificultad en las relaciones interpersonales. En los años siguientes todos estos déficits empeoraron lentamente. Se añadieron además olvidos, descuido en el cuidado personal y del hogar; dificultades para orientarse fuera de casa, pérdida de algunas maneras sociales y una disminución del rendimiento laboral que obligó a jubilaciones anticipadas en los tres casos. Finalmente hubo pérdida de la independencia para las actividades de la vida diaria. Al momento de la elaboración de este reporte las pacientes ya dependían por completo del cuidado y supervisión por parte de sus familiares.

Los principales hallazgos del examen físico de las tres hermanas se resumen en la **tabla 1**. A la auscultación, la variabilidad de la frecuencia cardiaca estuvo conservada y no se reportaron mareos, síncope, síntomas urinarios o disfonía. En ninguno de los casos se encontró hipotensión ortostática. La prueba de Romberg fue negativa en las tres pacientes.

La valoración neuropsicológica encontró un patrón común en las tres mujeres, caracterizado por: lentificación del lenguaje con disminución de la fluencia verbal, afectación de la nominación, afectación moderada en memoria de corto plazo verbal, corto plazo visual, largo plazo semántica y largo plazo episódica; deterioro de abstracción severo; acalculia severa; apraxia construccional severa; deterioro de habilidades de orientación visuoespacial; fracaso en test ejecutivos; apatía abulia; inflexibilidad, perseveración e impulsividad.

Las evaluaciones oftalmológicas generales de las tres pacientes fueron reportadas como normales. La radiografía simple de tórax, electrocardiograma, analítica básica de laboratorio y hormonas tiroideas fueron normales en todos los casos. La imagen de resonancia magnética reveló una atrofia cerebelosa severa, muy similar en las tres hermanas; **figura 1**.

**Antecedentes familiares**

La información fue escasa en cuanto a los antecedentes familiares por la línea paterna: se conoció que el padre de las pacientes se jubiló a los 35 años y que a partir de los 40 desarrolló habla dificultosa y marcha inestable; discapacidades que mantuvo por el resto de su vida, hasta su muerte a los 55 años, desconociéndose el motivo y condiciones de su fallecimiento. No obstante, la familia atribuyó los síntomas del progenitor a una causa no relacionada con una enfermedad heredofamiliar (apoplejía). No existieron más datos en cuanto a los ancestros paternos. Los antecedentes familiares por el lado materno no tuvieron datos relevantes. No hubo uniones consanguíneas en los segmentos conocidos del árbol genealógico, ni reportes de exposición a tóxicos ambientales, ocupacionales, iatrogénicos o recreativos. Se reportó también la existencia de un hermano varón, que falleció a los pocos días de nacido por causas desconocidas y se constató la existencia de otra hermana de 55 años, viva y que fue fenotípicamente normal al momento de la elaboración de este reporte.

**Interpretación diagnóstica**

Los tres casos estuvieron emparentados y se vieron afectados de forma casi idéntica por un cuadro clínico caracterizado por una asociación de ataxia de inicio tardío, con claros signos piramidales, sin compromiso extraneurológico y en la caracterización neuropsicológica tuvieron criterios de una demencia con patrón mixto cortical y subcortical difuso. En las tres pacientes la neuroimagen reveló una notable atrofia cerebelosa cortical. Además, hubo datos sugestivos de la misma enfermedad en uno de los progenitores.

Por lo anterior, se consideró que la enfermedad en cuestión que sufrieron las tres hermanas, se trató de una forma de ataxia autosómico dominante, correspondiendo posiblemente a una ataxia espinocerebelosa del tipo 6.

## † Discusión

Al considerar que un síndrome neurológico prácticamente idéntico ocurrió en las tres hermanas y que hubo antecedente de un trastorno similar en el progenitor, la enfermedad de las pacientes fue catalogada como una ataxia hereditaria. Si bien la escasez de información detallada en cuanto a la genealogía paterna puede ser una limitación en el análisis de la herencia, los antecedentes de jubilación anticipada, marcha inestable y muerte temprana fueron sugestivos de la misma enfermedad en el padre.

La herencia autosómico dominante (AD) para estos casos se encuentra respaldada por los siguientes hechos: hubo evidencia razonable de un progenitor afectado; la proporción de la descendencia afectada fue 60% (es decir, 3 de 5 hermanos); y, estuvieron ausentes características importantes de las ataxias autosómicas recesivas tales como: progenitores fenotípicamente normales, inicio de los síntomas antes de los 20 años, compromiso orgánico extraneurológico (miocardiopatía, diabetes, alteraciones cutáneas), reflejos osteotendinosos hipoactivos e intelecto sin mayor afectación<sup>[4]</sup>. Un dato de la literatura que sustenta el posible patrón AD ante la incertidumbre de la enfermedad paterna, es que del 2% al 22% de los pacientes adultos con ataxia sin un fondo familiar obvio, han sido encontrados portadores de mutaciones de ataxia AD<sup>[11]</sup>. El establecimiento de la herencia AD en las pacientes, dejó fuera del análisis diagnóstico los otros tipos de ataxias.

Las ataxias autosómico dominantes (ADCA [autosomal dominant cerebellar ataxia] por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades caracterizadas por ataxia sola o asociada a una combinación variable de signos piramidales, extrapiramidales, oftalmoplejía o deterioro cognitivo. En la nomenclatura genética las ADCA se denominan ataxias espinocerebelosas (SCA [Spinocerebellar ataxia]) y constituyen una causa rara de ataxia. Inician usualmente entre la tercera y quinta décadas de la vida, tienen un curso progresivo y su base genética es heterogénea, pues existen identificadas más de 30 mutaciones distintas, que incluyen expansiones de secuencias repetitivas de nucleótidos en dominios codificantes ("expansiones de poliglutamina"), en regiones intrónicas ("expansiones no codificantes") y mutaciones convencionales (deleciones, mutaciones sin sentido o duplicaciones). El tipo de las distintas entidades se designan con el acrónimo SCA seguido de un número que corresponde al orden en que fue mapeada la mutación<sup>[5,6]</sup>.

Las pacientes de esta serie tuvieron claros signos piramidales (espasticidad, reflejos vivos, respuesta plantar extensora) y cumplieron criterios para el diagnóstico de demencia<sup>[7]</sup>. La caracterización neuropsicológica mostró afectación mixta con un predominio subcortical y las habilidades ejecutivas estuvieron proporcionalmente más afectadas que la memoria. Estos dos hechos han sido reportados como característicos del cuadro neuropsiquiátrico de las SCA<sup>[6,8]</sup>. La literatura reporta que la demencia ha sido un síntoma común y prominente en la ataxia espinocerebelosa tipo 17 (SCA17)<sup>[9]</sup> y déficits cognitivos de grado variable también han sido reportados en pacientes portadoras de los tipos SCA12, SCA13, SCA19 y SCA21<sup>[6]</sup>.

Debido a que los fenotipos de las SCA son variables y una mutación puede tener distintos fenotipos, así como mutaciones diferentes pueden presentarse con un fenotipo si-

milar<sup>[5]</sup>, en los casos presentados no es posible hacer una predicción confiable del genotipo basándose únicamente en las características clínicas, para lo cual sería necesaria la caracterización molecular. Sin embargo, la literatura reporta que es útil considerar el fenotipo con el fin de guiar las pruebas genéticas<sup>[10]</sup>, ya que al ser numerosas las mutaciones descritas, resulta difícil investigarlas todas. Por otra parte, en las series diagnósticas de SCA, hasta un 40% de pacientes con síndromes espinocerebelosos han mostrado no tener una mutación conocida<sup>[6]</sup>, lo cual significa que existen entidades aún no definidas genotípicamente.

Se ha reportado que las prevalencias locales, cuando se conocen, son importantes al decidir que mutaciones probar<sup>[5]</sup>. De acuerdo a la revisión de Schöls<sup>[6]</sup>, a nivel mundial los genotipos de las SCA se distribuyen como sigue: 32% fenotipo desconocido, 29% SCA3, 13% distribuido entre SCA10, SCA12, SCA14 y SCA17, 10% SCA2, 10% SCA1, y el restante 4% comprende tipos muy raros<sup>[6]</sup>. Tal vez algo más cerca de la realidad local del Ecuador estén los datos de Silveira<sup>[11]</sup> que reportó en Brasil y Portugal un 63% para SCA3 y cerca del 30% fenotipo desconocido. En la revisión bibliográfica efectuada para este trabajo no se encontraron más estudios que reporten estadísticas locales o regionales para Latinoamérica.

Los estudios de imagen de las pacientes mostraron una incuestionable atrofia cerebelosa, que es una característica importante de las SCA<sup>[6]</sup> y permitieron excluir otras causas de ataxia. Si bien al momento los hallazgos de imagen son insuficientes para predecir con exactitud el genotipo, estudios recientes están identificando patrones que en un futuro próximo ayudarán a caracterizar mejor a determinadas entidades de SCA<sup>[12]</sup>. Existen en general tres patrones imagenológicos descritos para las SCA: atrofia espinal, atrofia olivopontocerebelosa y atrofia cerebelosa cortical. En las pacientes estudiadas se encontró el patrón de atrofia cerebelosa cortical, el cual es sugestivo de SCA6<sup>[6]</sup>.

Una limitación en la descripción de los casos presentados fue la falta de una caracterización electrofisiológica del sistema nervioso, pues varias ataxias dominantes han sido vinculadas con polineuropatía axonal en los estudios de conducción nerviosa<sup>[5]</sup>. Además, la falta del análisis genético limita la confirmación del genotipo presente, una situación relacionada con la dificultad de contar en el medio local con mayores facilidades para el estudio diagnóstico de estas enfermedades. Por lo pronto, se puede considerar importante la difusión científica de casos nuevos similares y la creación de un registro nacional con datos locales, que permita justificar la asignación de fondos estatales para mejorar el estudio de estos trastornos.

## † Conflictos de interés

Ninguno declarado por el autor. El autor conoció los casos durante su residencia de postgrado en el hospital Carlos Andrade Marín. Este trabajo fue realizado con fondos propios del autor.

## † Referencias

1. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010; 9: 94 – 104.
2. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 339 – 45.
3. Opal P, Zoghbi HY. Overview of the hereditary ataxias. In: UpToDate [homepage]. Last literature review version 19.3. 2011 UpToDate, Inc. [Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-hereditary-ataxias>].
4. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245 – 57.
5. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885 – 94.
6. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 5: 291 – 304.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. Washington DC: APA Press; 1994.
8. Brandt J, Leroi I, O'Hearn E, Rosenblatt A, Margolis RL. Cognitive impairments in cerebellar degeneration: a comparison with Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 176 – 84.
9. Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Sobue G. Cognitive impairment in spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol* 2009; 61: 257 – 68.
10. Schelhaas HJ, Ippel PF, Beemer FA, Hageman G. Similarities and differences in the phenotype, genotype and pathogenesis of different spinocerebellar ataxias. *Eur J Neurol* 2000; 7: 309 – 14.
11. Silveira I, Miranda C, Guimaraes L, Moreira MC, Alonso I, Mendonca P, et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG) n allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol* 2002; 59: 623–29.
12. Bang OY, Huh K, Lee PH, Kim HJ. Clinical and neuroradiological features of patients with spinocerebellar ataxias from Korean kindreds. *Arch Neurol* 2003; 60: 1566 – 74.