

Introducción y Epidemiología

- Las ataxias hereditarias son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos caracterizados por un cuadro lento y progresivo de disfunción cerebelosa. Se clasifican, según su mecanismo de herencia, en ataxias autosómico-dominantes, autosómico-recesivas, ligadas al cromosoma X o de tipo mitocondrial.
- Entre los diagnósticos diferenciales de las ataxias hereditarias, se destacan las de causa adquirida (no genética), tales como ataxias secundarias a tóxicos, déficit vitamínicos, de causa vascular, neoplásicas o paraneoplásicas, entre otras. Ante un sujeto con disfunción cerebelosa, siempre en una primera instancia se debe considerar o descartar causas adquiridas y especialmente causas tratables de ataxia.

Ataxias Autosómico Dominantes

- Las ataxias autosómico-dominantes, denominadas ataxias espinocerebelosas (SCA por su sigla en inglés), son un amplio y complejo grupo de trastornos neurodegenerativos de causa genética que se caracterizan predominantemente por disfunción cerebelosa asociada con trastornos de la motilidad ocular y con un amplio espectro de síntomas extracerebelosos (atrofia óptica, neuropatía periférica, síntomas extrapiramidales, compromiso cognitivo, etc.) Se estima que de 1 a 5 de cada 100 mil habitantes padecen un cuadro de SCA.
- A la fecha se han descrito más de 40 subtipos distintos, de las cuales la SCA3 constituye la causa más frecuentemente informada a nivel mundial, seguida de SCA1, SCA2, SCA6 y SCA7. En conjunto, estos subtipos más frecuentes de ataxia abarcan aproximadamente el 50 % de los casos diagnosticados a nivel global; en cerca del 40 % de los casos no se logra determinar el causante etiológico y el porcentaje restante de casos se divide en el resto de subtipos de SCA descritos a la fecha. Se debe considerar también que la prevalencia de cada subtipo de SCA varía según cada región geográfica.

Copia N° :	Representante de la Dirección:		Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>	
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend	
<u>Firma</u>			
<u>Fecha</u>	15/09	01/10	

Mecanismos Genéticos

- Las SCA en las cuales se han logrado determinar el gen responsable se pueden agrupar en 4 subtipos en función de mecanismos genéticos distintos:
 - Causados por expansión anormal de tripletes CAG que codifican cadenas anormalmente largas de poliglutamina, dentro las cuales se destacan a SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 y la atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA).
 - Causados por expansión de repeticiones no codificantes (SCA10, 12, 31 y 36)
 - Causadas por mutaciones puntuales, incluyendo inserciones o deleciones pequeñas (SCA5,11,13,14,19/22, 23, 26, 27, 28, 29, 35)
 - Causadas por duplicaciones o deleciones grandes (SCA15).

Principales Manifestaciones Clínicas

- Dentro de las principales manifestaciones clínicas de un paciente con SCA, predomina la **ataxia tanto axial como apendicular**. Al examen neurológico se explora mediante la evaluación de la marcha, bipedestación, marcha en tándem, maniobra de Romberg para ataxia axial y las pruebas índice-índice, índice-nariz, diadococinesia y talón-rodilla.
- Son frecuentes los trastornos de los movimientos oculares (nistagmus, oftalmoparesia, alteración del seguimiento de la mirada y/o de la generación de movimientos sacádicos). Es muy común la existencia de síntomas extracerebelosos (extrapiramidalismo, signos de liberación piramidal, compromiso cognitivo, polineuropatía periférica, epilepsia, etc. [Tabla 1]), como consecuencia de un proceso degenerativo que en general no se limita solo al cerebelo y va afectando estructuras tales como retina, nervio óptico, tronco cerebral, ganglios basales, corteza cerebral, medula espinal y nervios periféricos.
- Dos factores hacen dificultoso el abordaje diagnóstico en sujetos con sospecha de SCA:
 - La extrema variabilidad fenotípica de los distintos subtipos de SCA

- La superposición de síntomas entre distintos subtipos de SCA.
- Debido a la marcada variabilidad fenotípica de SCAs incluso dentro de una misma familia afectada, para un adecuado diagnóstico es insuficiente la evaluación clínica y es necesario el abordaje mediante estudios genéticos que permitan un diagnóstico molecular confirmatorio.

Tabla 1: Presentación clínica de las SCA (Adaptado de Manto, 2005)					
SINDROME CEREBELOSO PURO	ALTERACION DE MOVIMIENTOS OCULARES	TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO	SIGNOS PIRAMIDALES	COMPROMISO COGNITIVO/SINTOMAS CONDUCTUALES	POLINEUROPATIA SENSITIVA O SENSITIVO/MOTORA
SCA6*	Sacádicos lentos: SCA2 **; SCA1, SCA3, SCA7	Parkinsonismo: SCA1, SCA2,SCA3,SCA12, SCA17,SCA21	SCA1, SCA2, SCA3.	SCA1, SCA2,	SCA1, SCA2, SCA3,
	Downbeat nistagmus: SCA6*	Distonía: SCA3, SCA17	SCA4, SCA7, SCA8,	SCA3, SCA13, SCA17*,	SCA4*, SCA6, SCA8,
	Oftalmoplejia: SCA1,SCA2,SCA3, SCA36	Mioclónias: SCA2, SCA14,SCA19,DRPLA	SCA11, SCA12, SCA13, SCA15	SCA19, SCA21, , DRPLA *	SCA12, SCA18*, SCA22, SCA25*
	Retinopatía pigmentaria: SCA7 **	Corea: SCA1,SCA17, DRPLA			
*Signos clínicos sugerentes. // **Altamente sugerentes en contexto de un síndrome cerebeloso progresivo autosómico dominante					

Estrategia Sugerida de Evaluación

- Una vez que se considera la sospecha de SCA en un sujeto con un cuadro crónico progresivo de ataxia, se procede a una extensa evaluación que incluye:
 - Una adecuada historia clínica
 - Examen neurológico detallado
 - Resonancia magnética de cerebro
 - Confección de una historia familiar
 - Realización de estudios moleculares (según la interpretación clínica inicial en cada caso de forma individual).

Estudios moleculares

- En caso de sospecha de un cuadro de ataxia hereditaria e historia familiar compatible con un patrón de herencia autosómico dominante, se sugiere realizar estudios genéticos para SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17, subtipos que representan la mayoría de los genotipos identificados en el mundo.
- El orden de realización de los estudios debe ser definida en base a los síntomas predominantes del sujeto evaluado:
 - Los pacientes con SCA1 y 2 suelen presentar compromiso variable de síntomas extrapiramidales, piramidales y de afectación de nervio periférico
 - Aquellos con SCA6 generalmente tienen un cuadro de inicio tardío y predominio de síndrome cerebeloso puro
 - Los sujetos con SCA7 típicamente presentan compromiso visual secundario a degeneración retiniana.
- En los casos en los que las características clínicas y la historia familiar no sugieren una forma específica de SCA, se debe considerar un panel de genes que incluya los subtipos más frecuentes. Cuando no se logra el diagnóstico confirmatorio en estos 1ros pasos, se debe considerar la evaluación por un especialista.

Tratamiento

- A la fecha, no existe terapia específica para ningún subtipo de SCA. El manejo óptimo es interdisciplinario e incluye programas de rehabilitación motora, terapia ocupacional, rehabilitación fonoaudiológica, terapia psicológica, etc.
- Dentro del tratamiento farmacológico, se debe considerar el manejo sintomático de acuerdo con las manifestaciones clínicas: drogas antiespásticas en caso de compromiso piramidal severo, prueba terapéutica con L-dopa en caso de parkinsonismo, toxina botulínica en caso de distonía, etc.

Bibliografía

1. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005; 4(1): 2-6.
2. Klockgether T. The clinical diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008;7(2): 101-5.
3. Gasser T et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol*, 2010;17(2):179-88.
4. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9(9): 885-94.
5. Soong BW et al. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(4): 438-46.
6. Degardin A et al. Spinocerebellar ataxia: a rational approach to aetiological diagnosis. *Cerebellum* 2012; 11(1): 289-99.