

Ataxias hereditarias autosómicas recesivas

Tipo de ataxia	Enfermedad	Proteína (Gen)	Localización (cromosomas)
Congénitas	Síndrome de Joubert	Varios	2, 6, 9, 11 y 12
	Ataxia tipo Cayman	Cayataxina (ATCAY)	19
	Hipoplasia cerebelosa asociada con el receptor de VLDL	Receptor de VLDL (VLDLR)	9
Metabólicas	Ataxia con defictde vitamina E	Alpha-tocopherol transfer protein (α -TTP)	8
	Abeta-lipoproteinemia	Microsomal trygliceride transfer protein (MTP)	4
	Xantomatosis cerebrotendinosa	Sterol 27-hydroxylase (CYP27)	2
	Enfermedad de Refsum	Varios	6 y 10
	Reparación del ADN	Ataxia telangiectasia (ATM)	11
	Ataxia con apraxia oculomotora 1	Aprataxina (APTX)	9
	Ataxia con apraxia oculomotora 2	Senataxina (SETX)	9
	Ataxia telangiectasia-“like”	(MRE11A)	11
	Ataxia espinoocerebelosa con neuropatía axonal	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1)	14
	Xeroderma Pigmentosum	Varios	2, 3, 6, 9, 11, 13, 16 y 19
Degenerativas	Ataxia de Friedreich	Frataxina (FRDA)	9
	Síndrome atáxico mitocondrial recesivo	(POLG)	Polimerasa γ ?
	Ataxia espástica recesiva de Charlevoix-Saguenay	Sacsina (SACS)	13
	Ataxia cerebelosa con reflejos tendinosos retenidos de inicio precoz ?		13
	Ataxia espinoocerebelosa de inicio Infantil	Twinkle (C10orf2)	10
	Síndrome de Marinesco-Sjögren	Varios	5 y 18
	Ataxia cerebelosa con deficiencia de coenzima Q ? ?		
	Ataxia de la columna posterior con retinitis pigmentosa	(AXPC1)	1

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich (AF) es la ACAR más común a nivel mundial, afectando 2 a 4 individuos en cada 100.000 (Palau y Espinós; 2006). Esta enfermedad se caracteriza por una combinación de síntomas sensoriales y del cerebelo. La inestabilidad en la marcha suele ser el primer síntoma en manifestarse. La disartria está también entre los primeros síntomas, dando lugar a un discurso casi incomprensible. Los reflejos tendinosos profundos están ausentes, pero el reflejo plantar extensor (signo de Babinski) suele estar presente. También presentan alteraciones en la motilidad ocular externa. La función cognitiva habitualmente se conserva. Alteraciones sistémicas, cómo la cardiomiopatía hipertrófica, defectos de la conducción cardíaca y la diabetes, pueden ocurrir. El pie cavo y la escoliosis están casi siempre presentes. La AF se manifiesta generalmente antes de la adolescencia, pudiendo ocurrir entre los 2 y los 25 años de edad, aunque existen formas de inicio tardío, habiéndose descrito casos de inicio en la séptima y octava décadas de la vida. Dada su evolución progresiva, pasados unos 10 a 15 años del inicio, los pacientes suelen precisar silla de ruedas. Aunque haya variaciones, la muerte, generalmente secundaria a la cardiomiopatía progresiva, surge en media a los 38 años (rango 5 a 70 años) (Embiruçu et al; 2009).

Ataxia telangiectasia

La ataxia telangiectasia (AT) es también una de las ACARs más comunes, con una prevalencia estimada de 1-2,5/100.000. Esta afecta varios sistemas, siendo caracterizada por ataxia cerebelosa (pérdida de coordinación) progresiva, apraxia oculomotora telangiectasia oculocutánea (agrandamiento de los vasos sanguíneos de los ojos), trastornos de inmunidad con frecuentes infecciones sino-pulmonares, susceptibilidad a malignidad (especialmente leucemia y linfoma), y elevada sensibilidad a la radiactividad ionizante. Así, los pacientes con AT no deben ser sometidos a radioterapia o a rayos X innecesarios. La enfermedad empieza habitualmente en la infancia (de 2 a 4 años) por ataxia. Las telangiectasias son el segundo signo más prevalente de la enfermedad y suelen aparecer entre los 2 y 8 años de edad. Además, las alteraciones oculares están presentes en casi todos los pacientes. La degeneración cerebelosa es progresiva hasta la edad adulta pudiendo ser necesario el uso de silla de ruedas a la edad de 10 años. La esperanza de vida está reducida, pero la calidad de vida ha mejorado y los pacientes pueden sobrevivir hasta los 20 años de edad o más (Chun y Gatti; 2004; Palau y Espinós; 2006).

Estudios genéticos indican que el gen responsable por esta enfermedad, el gen ATM, está localizado en una región del cromosoma 11 y codifica una proteína que está involucrada en el control del ciclo celular y de la reparación del ADN. Más de 400 mutaciones diferentes, que se distribuyen por todo el gen, se han asociado con la AT. La mayoría de los pacientes heredan mutaciones distintas de cada uno de los progenitores, por lo que son heterocigotos compuestos (Chun y Gatti; 2004). Como consecuencia de esta heterogeneidad genética suelen haber también variaciones en el fenotipo de la enfermedad (para una revisión ver Chun y Gatti; 2004).

Ataxias hereditarias autosómicas dominantes

SCA1

La edad de inicio suele ser entre 4 y 74 años pero la mayoría de los pacientes debutan alrededor de los 40 años. El fenotipo es altamente variable y compromete un síndrome pancerebeloso con ataxia de la marcha, y de los miembros, disartria, afectación piramidal y extrapiramidal y alteraciones oculomotoras. Anatomopatológicamente corresponde a atrofia olivopontocerebelosa con lesiones en los ganglios basales. Tiene una frecuencia relativa de 1-41% dentro de las SCAs y se debe a la mutación en el locus 6p22-23 que conlleva una expansión de tripletes CAG en el rango 39-91.

Debido a alteración pontina, en el curso de la enfermedad pueden aparecer alteraciones en las sacadas y oftalmoparesia. Los signos piramidales (espasticidad, hiperreflexia y babinsky extensor) son frecuentes , pero amiotrofia y pérdida de sensibilidad también pueden ocurrir⁵⁶.Disfagia, corea, estridor y parálisis de las cuerdas vocales pueden presentarse mas tarde. La disfunción ejecutiva es común, pero raramente evoluciona a demencia.⁵⁷

SCA2

Se diferencia clínicamente de SCA1 en el enlentecimiento de las sacadas, hipo/arreflexia, y temblor o titubeo son mas pronunciados.⁵⁸ También pueden presentar demencia.⁵⁷Algunos pacientes con SCA2 se presentan como parkinsonismo familiar

puro sin signos cerebelosos. Anatomopatologicamente corresponde a atrofia olivopontocerebelosa. Tiene una frecuencia relativa de 3-35% y se debe a la mutación en el locus 12q24.1, con una expansión de tripletes CAG en el rango de 32-400.

SCA3

SCA3 o Enfermedad de Machado Joseph (EMJ) es la SCA mas frecuente en la mayoría de poblaciones. Se encuentran signos típicos de SCA como en SCA1. Pero SCA3 se ha descrito como ataxia cerebelosa pura, parkinsonismo familiar,⁵⁹paraplegia espástica hereditaria, neuropatía hereditaria y síndrome de piernas inquietas.⁶⁰Tambien pueden aparecer pseudoexoftalmos, miokimia faciolingual y distonía. Anatomopatologicamente se corresponde con atrofia olivopontocerebelosa con afectación de las olivas y el cortex cerebeloso, con lesiones severas en los ganglios de la base. Tiene una frecuencia relativa del 1-63% y se debe a la mutación en el locus 14q32.1, con una expansión de 51-89 tripletes CAG.

SCA4

Se caracteriza clínicamente por ataxia y disartria junto con neuropatía axonal sensitiva y arreflexia. Hay pocas familias descritas. No se conoce la mutación , pero se sabe que se localiza en el cromosoma 16q.61

SCA5

Debida a la mutación en la espectrina beta-III (SPTBN2) descrita en la 11-generación descendiente de los abuelos del presidente Lincoln y en dos familias más. Beta-III espectrina se expresa altamente en las células de Purkinje y se sabe que estabiliza el transportador de glutamato EAAT4, en la superficie de la membrana plasmática⁶². Clínicamente corresponde a alteración cerebelosa pura con signos bulbares, hay 3 familias descritas, se debe a una mutación sin sentido en el cromosoma 11.⁶²

SCA6

Ha sido descrita como ataxia cerebelosa pura con atrofia limitada al cerebelo en la RM y estudios necróticos. Sin embargo, también pueden presentar neuropatía periférica moderada así como bradiquinesia, distonía, reflejos vivos, marcha espástica, nistagmus y diplopia ⁶³ Anatomopatologicamente presenta afectación de las olivas y lesiones corticales. Tiene una frecuencia relativa de 1-28%, se debe a la mutación en el gen CACNA1A en el locus 19p13.1, con una expansión de tripletes CAG entre 19 y 33 repeticiones. Se caracteriza por tener una progresión muy lenta.

SCA7

La característica definitoria es la asociación de ataxia hereditaria y perdida visual causada por degeneración macular pigmentaria, suele presentar signos piramidales y enlentecimiento de las sacadas y tiene una marcada anticipación. ⁵⁵Corresponde a la ADCAI de la clasificación de Harding.⁷El primer signo de afectación retiniana es discromatopsia en el axis azul-amarillo o reducción de la agudeza visual central. Anatomopatologicamente se caracteriza por atrofia olivopontocerebelosa y degeneración macular, con pérdida de fibras mielinizadas en distintos tractos del sistema nervioso central, y extensión de la neurodegeneración al cerebelo, telencéfalo, diencefalo y tronocéfalo. Estos cambios degenerativos permiten explicar la variedad de síntomas neurológicos con alteración visual y afectación de la marcha, ataxia truncal y de los miembros, caídas, disartria, disfagia, signos piramidales, parkinsonismo, afectación de sacadas y seguimiento, déficit somatosensorial, defectos auditivos y

retraso mental. Se debe a la mutación en el locus 3p12-13, con una expansión de 36-460 triplete CAG.⁶⁴

SCA8

SCA8 se caracteriza por ser una ataxia lentamente progresiva que típicamente se presenta en la edad adulta. Los síntomas típicos al inicio son disartria escándida e inestabilidad de la marcha. Algunos individuos se presentan con nistagmus, sacadas disimétricas y raramente con oftalmoplegia. Algunos pacientes severamente afectados presentan hiperreflexia y respuesta plantar extensora. La esperanza de vida no se ve acortada. El diagnóstico debe ser confirmado por la presencia de la expansión de la repetición de trinucleotido (CTG)ⁿ en el gen ATXN8OS conocido como SCA8).¹⁴

Repeticiones de 110-250 CTG en el locus de SCA8 se asocian con la enfermedad en muchas familias mientras que pequeñas repeticiones (71-119 CTG) así como alelos más largos (250-800 CTG) se piensan que tiene baja penetrancia. ²⁶La mutación se encuentra en el cromosoma 13q.

SCA10

Debido a la expansión de la repetición del pentanucleotido ATTCT en el intrón 9 del gen ATXN10, en el cromosoma 22q13.3. Se caracteriza clínicamente por presentar ataxia progresiva, crisis epilépticas, y anticipación. La longitud de la expansión de la repetición ATTCT es altamente inestable en la transmisión paterna y muestra un grado variable de inestabilidad. Cómo la expansión de la región ATTCT no traducida, conduce a la neurodegeneración es un tema aún controvertido.^{65 66}

SCA11

Clínicamente se caracteriza por presentar ataxia cerebelosa progresiva y disartria junto con alteraciones oculares (seguimiento sacádico, nistagmus vertical y horizontal). También se ha presentado con piramidalismo, neuropatía periférica y distonía. Solo 2 familias han sido descritas hasta ahora. En ellas, la edad de presentación varía desde la adolescencia hasta mediados de la segunda década de vida. La esperanza de vida en estos pacientes no se ve acortada. El diagnóstico se basa en las características clínicas y la presencia de la mutación en TTBK2, el único gen actualmente asociado con SCA11; en el cromosoma 15q67. Anatomopatológicamente corresponde con alteración cerebelosa pura.⁶⁸

SCA12

Clínicamente presentan ataxia, disartria y temblor (cefálico y de los miembros) con demencia tardía y neuropatía. Tiene una frecuencia relativa del 5% en la India. Anatomopatológicamente presentan atrofia cerebelosa. Se debe a mutación en el PPP2R2B del cromosoma 5q por expansión de tripletes CAG en el rango 55-78.²⁸

SCA13

Se ha descrito en una familia con ataxia de la marcha de inicio en la infancia lentamente progresiva, asociada con disartria cerebelosa, y retraso mental moderado, junto con leve retraso en la adquisición de patrones motores. En algunos casos se ha observado también la presencia de nistagmus y signos piramidales. Demostrándose evidencia suficiente de asociación con el gen KCNC3 del cromosoma 19q13.3-q13.4.⁶⁹

SCA14

Se caracteriza por ataxia lentamente progresiva, disartria y nistagmus. También se pueden observar mioclonus axial, deterioro cognitivo, temblor cefálico de lenta evolución y afectación sensorial. En algunas familias se ha descrito la presencia de parkinsonismo, incluyendo rigidez y temblor. También pueden presentar disfagia y disfonía. La edad de inicio varía desde la adolescencia hasta la sexta década, y la esperanza de vida no se ve acortada. Se debe a mutación sin sentido en el gen PRKCG en el cromosoma 19q.11 70

SCA15

SCA15 se caracteriza por presentar ataxia de los miembros y de la marcha lentamente progresiva, a veces en combinación con disartria cerebelosa, titubeo, temblor postural de las extremidades superiores, leve hiperreflexia, nistagmus y alteración del reflejo oculo-vestibular. La edad de inicio varía entre 7 y 66 años, generalmente con ataxia de la marcha y a veces con temblor. El paciente con SCA15 permanece ambulante entre 10 y 54 años después del inicio. Disfagia leve y oscilopsia después de varias décadas de inicio de los síntomas se han observado en 2 de las 7 familias descritas con SCA15. El diagnóstico se debe considerar en los pacientes en los cuales SCA 5, 6, 8, 12, 14, 11 y 27 se han excluido por diagnóstico de genética molecular y quienes cumplen criterios de diagnóstico clínico para SCA15. El diagnóstico se basa en la presencia de ITPR1, el único gen que se conoce asociado a SCA15. Las pruebas de neuroimagen demuestran atrofia del vermis dorsal y rostral del cerebelo con atrofia leve de los hemisferios cerebelosos.71

SCA16

La edad de inicio varía entre 20 y 66 años. Todos los miembros afectados muestran ataxia cerebelosa pura, y tres pacientes presentaron también temblor cefálico. La RM cerebral evidenció atrofia cerebelosa sin afectación del tronco del encéfalo. El locus para SCA16 está en 8q22.1-24.1, se desconoce el gen.72

SCA17

Debida a la expansión de la repetición CAG o CAA en el factor de transcripción TBP. Los individuos afectados generalmente presentan más de 42 repeticiones. La edad de inicio va desde 6 años a 48 años, con ataxia o demencia como primer síntoma y movimientos involuntarios; incluyendo distonia y corea. En el curso de la enfermedad signos adicionales como hiperreflexia, aquinesia, distonia, enlentecimiento sacádico, epilepsia, psicosis paranoide y mutismo pueden aparecer. La RM cerebral demuestra atrofia cerebral, del tronco del encéfalo y del cerebelo. Tiene una frecuencia relativa de 0.3-3%. Debida a la mutación en el cromosoma 6q. Desde el punto de vista anatomopatológico presenta atrofia cerebral global, predominantemente en el cerebelo.73

SCA18/SMNA

Se caracteriza por ataxia, disartria, junto con neuropatía axonal sensitiva y motora (SMN). Se ha descrito en una familia. Se desconoce la mutación pero se sabe que se localiza en el cromosoma 7q.74

SCA19/22

Presentan ataxia y disartria. Se ha descrito en 2 familias. Se desconoce la mutación.75

SCA20

Presentan ataxia lentamente progresiva y disartria con disfonía. Aproximadamente 2/3 partes de estos pacientes presentan temblor palatino y/o fonación anormal, asemejando clínicamente la distonia espasmódica de los adductores. La disartria, que suele ser abrupta en el inicio, precede al inicio de la ataxia en 2/3 partes de los pacientes. Aproximadamente la mitad de estos pacientes presentan sacadas hiperométricas. No se produce afectación cognitiva. Desde el punto de vista anatomopatológico presentan calcificación del núcleo dentado, sin calcificación del pálido, evidenciable en el TAC cerebral. La RM cerebral muestra atrofia moderada pancerebelosa, con hiperintensidad en la oliva inferior en T2 en aquellos pacientes con temblor palatino. El locus para SCA2 está en la región pericentromérica del cromosoma 11, se desconoce el gen. Se ha identificado una duplicación de 260 KB en 11q12.2-11q12.3 como posible causa. Se ha descrito en una familia.76 77

SCA21

Se ha descrito en una familia francesa. Los pacientes presentaban ataxia de los miembros y de la marcha lentamente progresiva asociada a aquinesia, rigidez, temblor, e hiporreflexia. En algunos casos también se ha observado la presencia de leve deterioro cognitivo. Se asocia al locus 7p21.3-p15.1.78

SCA23

Fue descrita en 2004 en una familia holandesa. La edad de inicio varía entre 43 y 56 años y el fenotipo se caracteriza por presentar ataxia aislada de lenta progresión. El examen neuropatológico demostró pérdida neuronal en las células de Purkinje, núcleo dentado y olivas inferiores. Se encontraron inclusiones intranucleares ubiquitina positivas en las neuronas de la nigra, pero se consideraron como cuerpos de Marinesco. El locus comprende una región de aproximadamente 6Mb, que se encuentra en el cromosoma 20p13-12.3 .79

SCA25

Se ha descrito en 18 pacientes de una familia francesa con ataxia cerebelosa y neuropatía sensitiva prominente. La variabilidad intrafamiliar fue muy alta, con una edad de presentación que varía desde 17 meses a 39 años, los signos clínicos y la severidad variaban desde neuropatía sensitiva pura con poca afectación cerebelosa a fenotipo semejante al de la ataxia de Friedreich. La mutación se desconoce, pero se sabe que se localiza en el cromosoma 2p.80

SCA26

Se presenta con ataxia cerebelosa lentamente progresiva, con una edad de inicio que varía entre 26 y 60 años. La RM cerebral de los 11 pacientes afectados mostró atrofia confinada al cerebelo. Los análisis genéticos identificaron una región crítica de 15.55cM en el cromosoma 19p13.3, flanqueada por los marcadores D19S886 y D19S894. El locus de SCA26 se encuentra por tanto adyacente a los genes de la ataxia de las islas Caimán y de la SCA6. 81

SCA 27

Se presenta con ataxia, disartria, alteraciones oculomotoras y psiquiátricas, nistagmus, temblor y disquinesias orofaciales. Se ha descrito en 2 familias. Los pacientes muestran un temblor postural de inicio en la infancia con ataxia lentamente progresiva desde el inicio de la edad adulta. La posible aparición de disquinesias sugiere afectación de los ganglios de la base, lo cual fue apoyado por la imagen funcional de uno de los pacientes. La RM cerebral mostró atrofia cerebelosa moderada solo en dos de los pacientes más mayores. Los test neuropsicológicos mostraron bajo IQ y déficits en memoria y funcionamiento ejecutivo. Se debe a mutación sinsentido en el marco de lectura en el cromosoma 13q para el gen del factor de crecimiento de fibroblastos 14 (FGF14)9 82 83

SCA28

Se ha descrito en una familia italiana como una nueva forma de ataxia autosómica dominante de inicio juvenil, y lenta progresión. La edad de inicio fue de 19.5 años sin evidencia de anticipación. Los primeros síntomas fueron desequilibrio en posición de bipedestación e incoordinación de la marcha. La presencia de nistagmus también fue prominente al inicio, mientras que los pacientes con mayor duración de la enfermedad presentaron enlentecimiento de las sacadas, oftalmoparesia y a veces ptosis. Los reflejos de estiramiento muscular (REM) en las extremidades inferiores estaban aumentados en el 80%.

El análisis genómico identificó la asociación con marcadores del cromosoma 18. El análisis de haplotipo identificó una región crítica de 7.9 Mb entre los marcadores D18S1418 y D18S1104. Asignándose así el locus 18p11.22-q11.2 para el SCA28. 84

SCA31

Se caracteriza por inicio en la edad adulta de ataxia cerebelosa progresiva, afectando sobre todo a las células de Purkinje. La región crítica del SCA31 ha sido rastreada en un intervalo de 900Kb en el cromosoma 16q22.1. Se ha encontrado una inserción de 2.5-3.8 kb de longitud, consistente en la repetición de pentanucleotido (TGGAA)_n, una secuencia característica de heterocromatina pericentromérica. La longitud de la inserción se correlaciona inversamente con la edad de inicio.85

SCA32

Se ha descrito en una familia con ataxia progresiva en la cual todos los varones eran infértiles. Los sujetos afectados, especialmente mujeres presentaron una gran variedad en la edad de inicio. Los estudios neuropsicológicos demostraron deterioro cognitivo, en aquellos pacientes con inicio de la ataxia antes de los 40 años. La RM cerebral demostró atrofia cerebelosa. Los varones afectados tenían atrofia testicular y azoospermia. Demostrando la biopsia testicular de uno de los varones estériles ausencia completa de células germinales. Se ha localizado una región crítica de 0.989287 cM en el cromosoma 7q32-q33, la cual ha sido recientemente asignada como SCA32 por HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee).

(H. Jiang, H.-P. Zhu, C.M. Gomez. Changsha, Hunan, China .SCA32: An autosomal dominant cerebellar ataxia with azoospermia maps to chromosome 7q32-q33, poster session, 14th International Congress of PD and MD, MDS, June 2010)

DRPLA

DRPLA o Enfermedad de Smith, es especialmente prevalente en Japón. Los pacientes presentan ataxia, coreoatetosis y demencia. La presentación clínica es altamente

variable y en parte esta determinada por la longitud de la expansión de la repetición CAG en el cromosoma 12 p. La epilepsia mioclónica es característica en pacientes con expansiones de repeticiones largas (>65) e inicio a temprana edad (<20 años). La edad del paciente así como el tamaño de la repetición CAG están relacionados con el grado de atrofia en el tronco del encéfalo y cerebelo, así como con los cambios en la sustancia blanca.⁸⁶

El síndrome de Haw River es una variante fenotípica de DRPLA, encontrada en familias africanas y afro-americanas sin crisis mioclónicas pero con microcalcificación del globo pálido, extensa desmielinización del centro semioval, y distrofia neuroaxonal de la columna posterior.⁸⁷

Ataxias hereditarias episódicas

AE-1 Crisis breves ataxia disartria.

Inicio primera infancia Miocimias interictales.

Pronostico favorable.

Asintomatico intercrisis movimiento brusco y repentino y sobresalto KC-NA1. Canal K ACETAZOLAMIDA

Carbamazepiuna y fenitoina

AE-2 Crisis de ataxia y vertigo de horas de duracion.

Ataxia y nistagmus interictal.

50% asociado a migraña hemiplejica Ejercicio y el estrés CACNA1A

Canales calcio ACETAZOLAMIDA

AE-3 ataxia, vertigo y acufenos.

minutos-horas Crs 1 Acetazolamida

AE-4 ataxia vertigo y diplopia No responde a acetazolamida

AE-5 Similar a AE-2

AE-6 Crisis de ataxia-crisis comiciales-migraña y hemiplegia alterante

AE-7 Similar a AE-2 Normalidad intercrisis

Ataxias hereditarias ligadas al cromosoma X

ANEMIA SIDEROBLASTICA LIGADA A X CON ATAXIA.

Caracterizada por una anemia leve sin respuesta a pridoxina y una ataxia no progresiva (Pagon RA.J

Med Genet 1985)

ADRENOMIELONEUROPATIA

Es una variante de la adrenoleucodistrofia caracterizada por un cuadro de inicio en la adolescencia con debilidad, espasticidad, y polineuropatía distal con lenta progresión asociado a una insuficiencia adrenal y en ocasiones a un cuadro progresivo cerebeloso (Moser HW; Dev Neurosci 1991)

Síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil (FRATAX)

En los últimos años se ha caracterizado un cuadro de temblor y ataxia asociado a una permutación en el gen FMR1 (Fragile X linked mental retardation tipo 1). El gen es una expansión de tripletes CGG, cuyo tamaño normal es de 5-44 repeticiones. La mutación de dicho gen, cuando produce una expansión de más de 200 repeticiones, es la causa más frecuente de retraso mental hereditario (síndrome de X frágil), pero cuando la expansión es entre 55-200 se considera premutación y en este caso se ha observado que los varones que presentan esta premutación y que no han desarrollado un síndrome de X frágil, en la edad adulta, alrededor de los 50-60 años pueden desarrollar un síndrome caracterizado por temblor, ataxia progresiva, parkinsonismo y demencia. La RM de estos pacientes evidencia una hiperintensidad en T2 en los pedúnculos cerebelosos medios característica. (Jaquemont S Am J Hum Genetic 2003)

Las premutaciones del X-fragil son frecuentes en la población general. No se conoce exactamente la prevalencia ni penetrancia del síndrome del temblor ataxia asociado a la premutación. (Jaquemont JAMA 2004, Macpherson J Hum Genet 2003))

Ataxias adquiridas

ATAXIAS DE ORIGEN TOXICO

Degeneración cerebelosa alcohólica

Es la causa más frecuente de ataxia crónica del adulto. Afecta más a varones, con historia de ingesta alcohólica importante prolongada. Suele manifestarse con ataxia truncal y de la marcha sin afectar a las extremidades, ni a los movimientos oculares (Allshop J Neurol Sci 1966). El pronóstico depende de la discontinuación del consumo de alcohol. El tratamiento además se basa en adecuada alimentación y tiamina.

Ataxia secundaria a fármacos

Fundamentalmente los fármacos antiépilépticos y las benzodiazepinas pueden producir un síndrome cerebeloso, habitualmente reversible tras la suspensión del mismo, aunque en ocasiones irreversible como ocurre con la fenitoina o el litio

Ataxia por intoxicación de monóxido de carbono

ATAXIAS AUTOINMUNES

Degeneración cerebelosa subaguda paraneoplásica

Es un síndrome cerebeloso simétrico que se desarrolla en unas 12 semanas. Suele asociar síntomas de afectación de otras áreas del Sistema nervioso, como afectación de nervio periférico, disautonomía, opsoclonus, síndrome de Eaton-Lambert. El cuadro puede preceder a la aparición del tumor o aparece cuando este ya se ha diagnosticado. Se suele asociar a la presencia de anticuerpos onconeuronales, más frecuentemente Anti-yo, Anti-Ri y anti-Hu. Se suele asociar a cáncer de ovario, sobre todo cuando es positivo el anti-yo y a cáncer de células pequeñas de pulmón cuando el anti-hu es positivo. El tratamiento se basa en tratamiento del tumor y tratamiento con corticoides, inmunoglobulinas o plasmaféresis. (Shams'ili brain 2003, Darnell N Engl J Med 2003)

Ataxia por gluten

La ataxia por gluten es un proceso inmunomediado dentro del espectro de manifestaciones de la sensibilidad al gluten. Se asocia con anticuerpos antigliadina. Suele observarse atrofia en las pruebas de imagen. El tratamiento consiste en eliminar el gluten de la dieta. (Hadivassiliou M. Cerebellum 2008)

Ataxia asociada a otras enfermedades autoinmunes

La ataxia puede estar relacionada con el síndrome de Sjögren, el síndrome de Cogan, el LES, el síndrome de Millar-Fisher, la tiroiditis....

ATAXIAS POR DEFICITS NUTRICIONALES

Degeneración combinada subaguda

El déficit de vitamina B12, además de la afectación medular y la polineuropatía puede manifestarse con ataxia de origen cerebeloso.

Síndrome de Wernicke

La encefalopatía por déficit de tiamina se presenta con ataxia, oftalmoparesia y síndrome confusional. Ocurre en paciente alcohólicos, pero se puede asociar con cualquier causa de desnutrición. El tratamiento se basa en la administración parenteral de tiamina.

Deficit de vitamina E

ATAXIAS ASOCIADAS A ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Atrofia Multisistema

Es una enfermedad degenerativa de inicio en la edad adulta de curso progresivo que se puede manifestar con síntomas de predominio parkinsoniano (MSA-p) o de predominio cerebeloso (MSA-c) ([LINK con el capítulo de parkinsonismos atípicos](#)) . La MSA-C es la causa más frecuente de de ataxia cerebelosa idiopática en el adulto. La ataxia se manifiesta como un síndrome pancerebeloso con alteración de la marcha, dismetría, alteraciones del habla y oculomotoras

Ataxia cerebelosa adquirida idiopática del adulto (ILOCA)

Cuando la ataxia aparece aislada sin otros signos de afectación del SNC en el adulto, por lo tanto sin cumplir criterios de atrofia multisistema y después de descartar causas adquiridas y hereditarias, el paciente quedaría clasificado como ataxia cerebelosa idiopática de inicio en la edad adulta (ILOCA : Idiopathic late-onset cerebellar ataxia). Es un grupo heterogeneo que puede representar un 15% de las ataxias degenerativas y probablemente un número de ellos represente el inicio de una AMS.

Font Neurowikia.