



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Ataxias de inicio precoz: caracterización genética y del fenotipo en una serie histórica en el HUMV.

Early onset ataxias: genetic and phenotypic characterization in a historical series in the HUMV.

Autor: D. Néstor García Alonso

**Director/es: D. Jon Infante Ceberio,
D.ª María Sierra Peña**

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

- Resumen.....	5
○ Introducción.....	7
▪ Concepto de ataxia.....	7
▪ Clasificación de las ataxias.....	7
• Ataxias adquiridas.....	7
• Ataxias hereditarias.....	8
○ Ataxias autosómicas recesivas.....	9
▪ Ataxia de Friedreich.....	10
▪ Ataxia-telangiectasia.....	12
▪ Ataxia con apraxia ocular (AOA).....	14
▪ ARSACS (Autosomal Recessive Ataxia of Charlevoix-Saguenay)	15
▪ Otras.....	16
○ Ataxias autosómicas dominantes.....	16
○ Ataxias ligadas al cromosoma X.....	17
○ Ataxias mitocondriales.....	17
• Ataxias degenerativas no hereditarias.....	18
▪ Ataxias de inicio precoz frente a inicio tardío.....	18
○ Objetivos.....	19
○ Material y método.....	20
○ Resultados.....	22
▪ Características demográficas y genéticas de los pacientes con ataxia de inicio precoz.....	22
▪ Características clínicas de los pacientes con ataxia de Friedreich.....	23
▪ Características clínicas de los pacientes con ataxia distinta de la ataxia de Friedreich.....	25
▪ Características clínicas diferenciales entre los pacientes con ataxia de Friedreich y ataxia distinta de Friedreich.....	29
○ Discusión.....	32
○ Conclusiones.....	35
○ Agradecimientos.....	36
○ Bibliografía.....	37

RESUMEN

Objetivo: Descripción de las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con ataxia hereditaria de inicio precoz atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) desde 1993.

Material y método: Analizamos una muestra de 118 pacientes diagnosticados de ataxia de inicio precoz en el HUMV. Se recogieron los siguientes datos: antecedentes familiares, edad de inicio, sexo, mutación causante, manifestaciones neurológicas y extraneurológicas, alteraciones en pruebas de imagen y alteraciones neurofisiológicas.

Resultados: Dividimos a los pacientes en ataxia de Friedreich (AF) y ataxia no Friedreich (ANF). En la mitad de nuestros pacientes no se encontró una alteración genética subyacente. En el resto, la mutación más frecuente (66%) fue la del gen FRDA en homocigosis. La media de edad al inicio de los síntomas fue de 14 años. En los pacientes con AF, fueron más frecuentes de forma significativa la hipo-arreflexia, Babinski, Romberg positivo, hipotonía, hipopalestesia, atrofia espinal, neuropatía sensitiva, alteración en PESS. Los pacientes con ANF presentaron con mayor frecuencia oftalmoparesia, apraxia oculomotora, hiperreflexia, espasticidad y neuropatía motora.

Conclusiones: La mutación identificada más frecuente fue la del gen FRDA, aunque en la mayoría no se halló mutación. Las características clínicas de los pacientes con AF difieren del resto de ataxias.

Palabras clave: ataxia, Friedreich, inicio precoz.

ABSTRACT

Objective: To describe phenotypic and genetic alterations in patients diagnosed with early-onset hereditary ataxia in the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) since 1993.

Material and method: We analyzed a sample of 118 patients diagnosed with early-onset ataxia in HUMV. The following data were collected: family history, age at onset, sex, causative mutation, neurological and extraneurological manifestations, alterations in imaging tests and neurophysiological alterations.

Results: We divided our patients into 2 groups: Friedreich's ataxia (FA) and non-Friedreich ataxia (NFA). In half of our patients, no underlying genetic alteration was found. In the other patients, the most frequent mutation (66%) was FRDA gene mutation in homozygosis. The mean age at the onset of symptoms was 14. In patients with FA, hypo-areflexia, Babinski's sign, positive Romberg test, hypotonia, hypopalestry, spinal atrophy, sensory neuropathy and alterations in SSEP were significantly more frequent. Ophthalmoparesis, oculomotor apraxia, hyperreflexia, spasticity and motor neuropathy were more frequent in patients diagnosed with NFA.

Conclusions: The most frequently identified mutation was FRDA gene mutation, although in the majority of patients no mutation was found. The clinical characteristics of patients with FA differ from the ones in other forms of ataxia.

Keywords: ataxia, Friedreich, early onset.

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO DE ATAXIA

El término ataxia proviene del griego y significa literalmente “sin orden”. En medicina se emplea habitualmente con una doble acepción. Por un lado, lo empleamos para referirnos a un signo clínico que consiste en la falta de coordinación para los movimientos voluntarios e inestabilidad, siendo ésta la principal manifestación de una lesión cerebelosa. Por otro lado, el término ataxia se emplea para referirse a un amplio grupo de enfermedades degenerativas, a menudo hereditarias, en las que se produce una degeneración del cerebelo y/o sus vías de conexión, así como de otras partes del sistema nervioso como la médula espinal o el sistema nervioso periférico. En estas enfermedades podemos encontrar también patología ajena al sistema nervioso, como cardiopatía o alteraciones esqueléticas. Existen algunas alteraciones muy características que deberían orientarnos hacia un diagnóstico de sospecha de esta patología: trastornos del equilibrio, de la marcha, de los movimientos oculares, del tono, de los movimientos finos y del habla (1).

2. CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS

Las ataxias pueden clasificarse según el sistema afecto (cerebelosa, vestibular o sensorial), según su etiología (adquirida, hereditaria o degenerativa no hereditaria), según el modo de instauración (agudas, subagudas o crónicas) o según la edad de inicio (inicio precoz o tardío). Se consideran ataxias de inicio precoz aquellas ataxias degenerativas con una edad de inicio anterior a los 25 años, siendo estas habitualmente de origen genético y herencia autosómico recesiva (1). En este trabajo seguiremos la clasificación etiológica para después relacionarla con la edad de inicio.

2.1 ATAXIAS ADQUIRIDAS

Las ataxias adquiridas son aquellas que, como su propio nombre indica, aparecen en un momento determinado relacionado con un evento concreto que no tiene relación con las características genéticas del individuo. Debemos sospechar siempre esta posibilidad sobre todo en pacientes con ausencia de historia familiar, ya que son potencialmente reversibles si tratamos la causa. Entre las posibles causas se encuentran lesiones estructurales (ictus, neoplasias), malformaciones (malformación de Chiari), agentes tóxicos (alcohol o fármacos como los antiepilépticos o las benzodiazepinas), un déficit adquirido de vitaminas (B1, B12 y E), una infección crónica del sistema nervioso central, siderosis superficial o trastornos autoinmunes. Para el diagnóstico de estas entidades es importante conocer la forma de instauración del cuadro (aguda, subaguda o crónica) así como la existencia o no de alteraciones en las pruebas de imagen. Una punción lumbar podría resultar de utilidad en casos en los que se sospeche etiología infecciosa o un síndrome paraneoplásico (bandas oligoclonales o autoanticuerpos paraneoplásicos en

LCR). También se debe recoger en la historia la posible exposición a tóxicos así como posibles alteraciones hormonales y nutricionales que puedan explicar la clínica (1).

ARCA with impaired mitochondrial function		ARCA caused by impaired DNA repair		ARCA caused by complex lipids metabolism	
Disease (abbreviation) [MIM number]	Gene	Disease (abbreviation) [MIM number]	Gene	Disease (abbreviation) [MIM number]	Gene [MIM]
Friedreich ataxia (FA) [229300]	<i>FXN</i>	Double-strand break repair Ataxia telangiectasia (AT) [208900]	<i>ATM</i>	Sterol lipids Niemann-Pick Type C (NPC) [257220] [607625]	<i>NPC1</i> (95%), <i>NPC2</i> (5%)
ARSACS [270550]	<i>SACS</i>			Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) [213700]	<i>CYP27A1</i>
SPG7 [607259]	<i>SPG7</i>	AT-like disorder 1 (ATLD) [604391]	<i>MRE11A</i>	Glycerophospholipids PNPLA6/neuropathy target esterase (NTE) [612020]	<i>PNPLA6</i>
AFG3L2/SPAX5 [614487]	<i>AFG3L2</i>	Ataxia with ocular apraxia type 2 (AOA2) [606002]	<i>SETX</i>	PLA2G6 [256600]	<i>PLA2G6</i>
COQ8A/ADCK3 [612016]	<i>COQ8A</i>	RIDDLE syndrome [611943]	<i>RNF168</i>	Sphingolipids Metachromatic Leukodystrophy (MLD) [250100]	<i>ARSA</i>
POLG/SANDO/SCAE [607459]	<i>POLG</i>	Single-strand break repair Ataxia with ocular apraxia type 1 (AOA1) [208920]	<i>APTX</i>	Krabbe disease [245200]	<i>GALC</i>
Twinkle/Mitochondrial DNA depletion syndrome 7 [271245]	<i>TWINK</i>	Ataxia with ocular apraxia type 4 (AOA4) [616267]	<i>PNKP</i>	Gaucher disease type 3 [231000]	<i>GBA1</i>
ATAD3A; Harel-Yoon syndrome [617183]	<i>ATAD3A</i>	Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1) [607250]	<i>TDP1</i>	GBA2: spastic ataxia [614409]	<i>GBA2</i>
SCAR2	<i>PMPCA</i>	XRCC1-associated ataxia with oculomotor apraxia (SCAR26) [194360]	<i>XRCC1</i>	GM2 gangliosidosis [272800]	<i>HEXA</i>
Multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 6 [617954]	<i>PMPCB</i>	Nucleotide excision repair plus other repair mechanism Xeroderma pigmentosa [278700] [278760]	<i>XPA</i> , <i>ERCC1</i>	SPG26 [609195]	<i>B4GALNT1</i>
PITRM1	<i>PITRM1</i>	Cockayne syndrome (CS) [216400] [133540]	<i>ERCC8</i> , <i>ERCC6</i>	Fatty acyls and prenol lipids Refsum disease [266500] [601757]	<i>PHYH</i> , <i>PEX7</i>
				DBP deficiency [233400]	<i>HSD17B4</i>
				Peroxisome biogenesis disorder [602136]	<i>PEX1+++</i> (<i>PEX2</i> , <i>PEX10</i> , <i>PEX12</i> , <i>PEX16</i>)

Tabla adaptada de Synofzik M, Puccio H, Mochel F, Schöls L. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. *Neuron*. 2019;

2.2 ATAXIAS HEREDITARIAS

Son aquellas producidas por alguna mutación transmisible a la descendencia. En ellas se produce una degeneración cerebelosa o espinocerebelosa, que puede estar acompañada de degeneración en otras estructuras del sistema nervioso. Salvo contadas excepciones no existe ningún tratamiento curativo para estas formas de ataxia, si bien podemos recurrir a algún tratamiento sintomático y fisioterapia para mejorar la calidad de vida de los pacientes (2). Según su herencia pueden ser autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, mitocondriales o ligadas al cromosoma X.

2.2.1 ATAXIAS AUTOSÓMICO RECESIVAS

En la siguiente tabla se recogen los tipos más frecuentes de ataxia recesiva con sus genes correspondientes. En esta tabla los distintos subtipos genéticos se han agrupado en función de los mecanismos patogénicos implicados (3).

Dentro de las ataxias autosómicas recesivas podemos distinguir dos categorías: la ataxia de Friedreich (AF) y otros síndromes atáxicos distintos de la ataxia de Friedreich. Esto lo hacemos debido a la mayor frecuencia de la AF en comparación con el resto de ataxias autosómicas recesivas (2). La prevalencia de estas ataxias es de 3-6/100000, correspondiendo la AF a aproximadamente un 25% de todas estas. Siguiéndola en frecuencia encontraríamos la ataxia-telangiectasia (AT) y las ataxias con apraxia de los movimientos oculares (AOA 1-4) (4).

Hay un reducido número de ataxias autosómicas recesivas para las que se dispone de tratamiento que puede detener la progresión de la enfermedad e incluso revertir los síntomas en algunos casos, y que son muy importantes de identificar (1,2,5-8):

- *Ataxia por déficit de vitamina E*: Se produce por una mutación en el gen *TTPA*, que codifica la proteína transportadora de α -tocoferol, por lo que la vitamina E no se puede incorporar adecuadamente a las lipoproteínas. Es característico en estos pacientes la aparición de retinitis pigmentosa. Se puede tratar administrando α -tocoferol.
- *Abetalipoproteinemia*: La clínica es muy similar a la ataxia por déficit de vitamina E. En este caso se produce una mutación en el gen *MTP*, que codifica para la proteína transportadora de triglicérido microsomal. Estos pacientes tienen una deficiencia de todas las proteínas liposolubles, así como una marcada hipotrigliceridemia e hipocolesterolemia. El tratamiento, al igual que en el caso anterior, es la administración de α -tocoferol.
- *Enfermedad de Refsum*: Se produce una mutación en los genes *PHYH* y *PEX7*, lo cual se traduce en un defecto en la oxidación del ácido fitánico. Las situaciones que producen una movilización de los depósitos de ácido fitánico (estrés, adelgazamiento rápido) dan lugar a un empeoramiento súbito en la clínica de estos pacientes que puede simular un síndrome de Guillain-Barré. El tratamiento sería una dieta exenta de ácido fitánico y si es necesario plasmaféresis.
- *Xantomatosis cerebrotendinosa*: Se produce por una mutación en el gen *CYP27A1*, que codifica para la hidroxilasa-27 mitocondrial, la cual interviene en la síntesis de ácidos biliares. Un déficit en esta proteína producirá un aumento del colestanol y de los alcoholes biliares, que producirán una ataxia con síntomas piramidales y extrapiramidales, deterioro cognitivo y síntomas de hipercolesterolemia como xantomas, cataratas, esteatorrea o aterosclerosis. Se puede tratar administrando ácido quenodesoxicólico.

- *Enfermedad de Niemann Pick tipo C: Hay una mutación en el gen NPC1, NPC2 o ambos, que dará lugar a un defecto en el transporte intracelular de colesterol. Esto provocará el depósito de lípidos en los distintos tejidos del organismo. Se puede tratar administrando miglustat.*
- *Ataxia por déficit de vitamina Q10: Se puede producir una mutación en el gen PDSS2 que daría lugar a una disminución en la síntesis de coenzima Q10, lo cual produciría una ataxia. Podemos tratarla administrando coenzima Q10 (9).*

A continuación, se describen en mayor detalle los tipos más frecuentes de ataxia recesiva:

2.2.1.1 Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich es la más importante de las que vamos a ver en este trabajo dada su alta prevalencia en comparación con la de otras ataxias, de 1/30000 en la población Europea (llegando el número de portadores heterocigotos hasta a 1/85) (6).

Es una enfermedad de herencia recesiva producida por la expansión de un triplete GAA en el intrón 1 del gen codificante de la frataxina (FXN), el cual se localiza en el cromosoma 9q13. La expansión dará lugar a un problema en la transcripción del gen, lo cual se traducirá en una menor expresión de éste y en una disminución en la producción de frataxina. Hay evidencia de que esta expansión dificulte el desplegamiento de la cromatina, lo que explicaría la alteración en la transcripción. Otra hipótesis es que la expansión condiciona una estructura anómala de la cadena de ADN, de manera que no puede ser procesada por la ARN- polimerasa 2 (10,11).

Lo normal en la población general para este gen es tener entre 7 y 34 repeticiones, pero las personas que padecen ataxia de Friedreich pueden llegar a tener hasta 1700 repeticiones. Aquellas personas que tengan entre 34 y 100 repeticiones rara vez desarrollan la enfermedad, pero tienen una carga genética inestable que puede llegar a aumentar 300 repeticiones en la siguiente generación. Hay un pequeño porcentaje de pacientes con ataxia de Friedreich manifiesta que son portadores heterocigotos de la expansión, pero su otro alelo presenta una mutación puntual que le hace perder su función (10).

La frataxina es una proteína mitocondrial que interviene en el metabolismo del hierro. Está especialmente elevada en los tejidos que vemos afectados en la ataxia de Friedreich (cerebro, corazón y páncreas). Hay una hipótesis bastante extendida de que en esta enfermedad se produzca daño por estrés oxidativo debido a la acumulación de hierro en las mitocondrias. Esta hipótesis se ve apoyada por la elevación de marcadores de estrés oxidativo, como el aumento de malondialdehído sérico o de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosida urinaria. Sin embargo, hay otra teoría menos extendida que niega la asociación entre la ataxia de Friedreich y el daño por estrés oxidativo, ya que hay evidencia de que el acúmulo de hierro se produce posteriormente al inicio de la clínica (10).

El número de repeticiones influye en la rapidez de la aparición y evolución de la enfermedad (es lo que conocemos como fenómeno de anticipación genética). Así, una persona con 1500 repeticiones comenzará con síntomas a una edad más temprana y tendrá un curso clínico más rápido que una persona con 700 repeticiones. Los pacientes con ataxia de Friedreich con un menor número de repeticiones pueden presentar un curso clínico atípico con inicio tardío de los síntomas o reflejos osteotendinosos preservados (10).

El inicio de la enfermedad suele ser en la adolescencia, pero puede variar desde la infancia hasta la vida adulta. La clínica característica consiste en una ataxia tanto cerebelosa como sensorial o propioceptiva, con aparición progresiva de inestabilidad para la marcha, torpeza manual, temblor, dismetría en las pruebas de indicación dedonariz y talón-rodilla, disartria escándida y nistagmo. Dada la afectación cordonal posterior si exploramos la sensibilidad vibratoria y propioceptiva nos encontraremos una hipopalestesia de predominio distal, y si privamos del estímulo visual al paciente veremos un signo de Romberg positivo. Normalmente los movimientos sacádicos oculares están conservados, y el seguimiento ocular lo hacen con intrusiones sacádicas. A la hora de explorar los reflejos osteotendinosos es característico encontrar una arreflexia generalizada, excepto en el reflejo mandibular que suele estar preservado. También están dañadas las vías corticoespinales, por lo que veremos déficits piramidales como un reflejo cutáneo plantar extensor y debilidad de predominio en extremidades inferiores (1,6,7,10).

Podemos encontrar otras manifestaciones menos frecuentes como disfagia, disminución de la agudeza visual, hipoacusia (que puede llegar a convertirse en una sordera neurosensorial) o alteraciones en el funcionamiento de la vejiga. Además, no es infrecuente la asociación de otras patologías no neurológicas. En ocasiones encontramos malformaciones esqueléticas como la cifoescoliosis o el pie cavo, que pueden preceder en muchos años a la clínica neurológica. También podemos ver frecuentemente que los pacientes presenten miocardiopatía hipertrófica, manifestada como arritmias o fallo cardíaco, por lo que en muchas ocasiones la gravedad de esta patología es la que determine su supervivencia. Se han visto alteraciones en estudios cardíacos (ECG, ecocardiograma) hasta en un 95% de los pacientes con ataxia de Friedreich. Otro hallazgo que ocurre entre un 8% y un 32% de estos pacientes es el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (1,10).

Hay que tener en cuenta que hasta un cuarto de los pacientes con ataxia de Friedrich cursan con un cuadro atípico, bien sea por la preservación de los reflejos osteotendinosos, por un comienzo tardío de la clínica (más de 25 años) o por la aparición de espasticidad en las extremidades inferiores con una leve o incluso ausente ataxia axial y apendicular (1,10).

El curso de la enfermedad es una degeneración progresiva que suele acabar confinando al paciente a una silla de ruedas en una media de 15 años, aunque en aquellos que padecen una forma de inicio tardío la evolución de la enfermedad es mucho más lenta. El número de repeticiones del triplete GAA también influye en el tiempo que hay entre el inicio de los síntomas y la necesidad de silla de ruedas (1).

En una RMN veremos sobre todo una atrofia de la médula, y en menor medida podemos encontrar una atrofia cerebelosa (Figuras 1 y 2). En las pruebas neurofisiológicas es característico encontrar una neuropatía axonal sensitiva con una reducción o ausencia de los potenciales de acción sensitivos y una alteración de los potenciales evocados somatosensoriales. La velocidad de conducción motora puede estar levemente disminuida. Los potenciales evocados auditivos están alterados en algunos casos. En hasta un 64% de los pacientes podemos encontrar alteraciones en los potenciales evocados visuales (10).

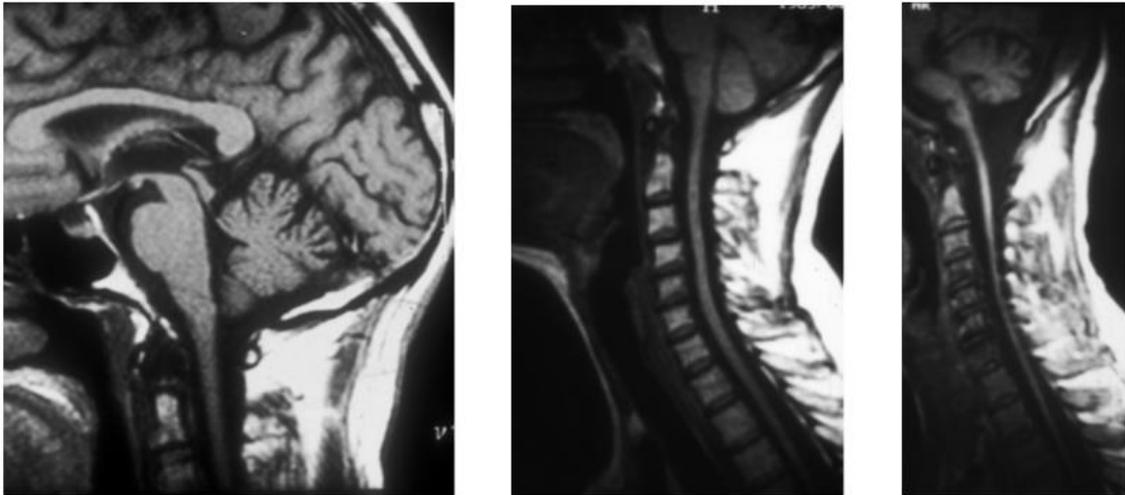


Figura 1: RMN de un paciente con ataxia de Friedreich. Nótese la marcada atrofia medular y, en menor medida, cerebelosa.

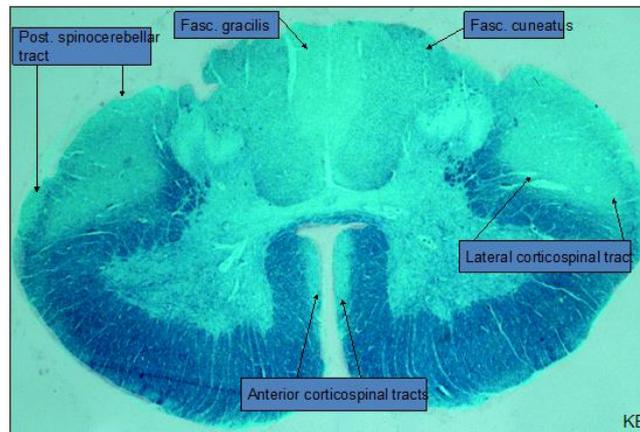


Figura 2: Corte histológico donde se puede apreciar la degeneración de los cordones posteriores y el haz corticoespinal.

2.2.1.2 Ataxia-telangiectasia

Dentro de las ataxias de herencia autosómica recesiva la ataxia-telangiectasia es la segunda en frecuencia, después de la ataxia de Friedreich, estimándose su incidencia en 1/40000. Esta enfermedad se produce por una mutación en el gen ATM, localizado en el cromosoma 11q22.3, el cual codifica para la fosfatidilinositol 3-quinasa. Esta quinasa se encarga de la fosforilación de la proteína p53 cuando detecta daño en el ADN, la cual se encargaría de detener el ciclo hasta que se repare o de producir la apoptosis de la

célula. Cuando se muta esta fosfoquinasa el p53 no se fosforila y el ciclo celular continúa a pesar del daño del ADN. Este fenómeno nos explicaría también el riesgo aumentado de neoplasias que tienen estos pacientes. Incluso en los pacientes heterocigotos, aunque no presenten la enfermedad, hay un mayor riesgo de aparición de neoplasias, sobre todo de mama (la fosfoquinasa también se encarga de fosforilar el BRCA-1) (6,12).

Esta ataxia suele tener su inicio en la infancia, antes de los 5 años. El síntoma inicial suele ser una inestabilidad progresiva para la marcha, que en ocasiones se manifiesta como un retraso en el comienzo de la deambulación. Posteriormente desarrollan alteraciones en los movimientos finos y groseros, disartria y trastornos complejos del movimiento (estos pacientes pueden presentar movimientos coreoatetósicos). Otros trastornos del movimiento que podemos encontrar son mioclonías, temblor, retraso en el inicio del movimiento e hipomimia. Estos síntomas evolucionan de manera progresiva, y antes de los 20 años los pacientes suelen necesitar una silla de ruedas para desplazarse (1,12).

Estos pacientes también desarrollan alteraciones en los movimientos oculares. Es característico ver un enlentecimiento de los movimientos sacádicos oculares, tanto voluntarios como involuntarios, así como una dificultad a la hora de iniciar el movimiento ocular. Hay lo que llamamos una apraxia oculomotora, es decir, estos pacientes no son capaces de coordinar el movimiento de la cabeza y el de los ojos, de manera que si giran rápido la cabeza para mirar en una dirección los ojos tardan en seguir este movimiento. También podemos ver nistagmo en estos pacientes (12,13).

Es frecuente ver que los pacientes con ataxia-telangiectasia presenten un cierto deterioro cognitivo con dificultad para el lenguaje, la cual se ve agravada por la propia disartria que aparece en esta enfermedad. Es típico que haya un retraso en el desarrollo del lenguaje, con enlentecimiento para el discurso y énfasis inapropiado (12,13).

Uno o dos años tras la aparición de los síntomas neurológicos los pacientes pueden desarrollar telangiectasias oculares y cutáneas (Figura 3). También podemos encontrar otras manifestaciones cutáneas como manchas café con leche, máculas hipopigmentadas, nevus melanocítico o rash facial papuloescamoso (12,13).



Figura 3: *Telangiectasias oculares en paciente con ataxia-telangiectasia.*

Los pacientes con ataxia-telangiectasia suelen tener un timo hipoplásico, lo que les condiciona un estado de inmunodeficiencia. Por este motivo, estos pacientes tienen un

mayor riesgo de desarrollar infecciones graves a lo largo de su vida. Además, la inmunodeficiencia también favorece la aparición de neoplasias (12).

La mayor causa de morbimortalidad en este tipo de pacientes son las alteraciones pulmonares, que consisten en infecciones recurrentes, enfermedad intersticial pulmonar/fibrosis y alteraciones neuromusculares (debilidad de la musculatura respiratoria, broncoaspiración por disfagia). La mayor tendencia al desarrollo de infecciones y de neoplasias es lo que más condiciona la supervivencia de estos pacientes, estando la media de supervivencia en 25 años (12).

En la analítica de laboratorio es característico encontrar una elevación de la α -fetoproteína sérica, que no se correlaciona con la progresión de los síntomas ni con la gravedad de la enfermedad. También veremos una disminución de las inmunoglobulinas, especialmente de IgA y de IgG2. La linfopenia con una marcada disminución de linfocitos T es característica dada la hipoplasia del timo. Es común encontrar un cariotipo anormal con rotura en los cromosomas 7 y 14, donde podemos ver que se produzca una traslocación (1,12).

En la resonancia magnética lo característico es encontrar una atrofia del vermis y ambos hemisferios cerebelosos, respetándose normalmente la médula espinal. En los estudios neurofisiológicos se evidenciaría una polineuropatía axonal sensitivo-motora (5,7).

2.2.1.3 Ataxia con apraxia ocular (AOA)

La ataxia con apraxia de los movimientos oculares engloba a cuatro entidades diferenciadas en base a la clínica y el genotipo que presenten. En la tipo 1 (AOA1) se produce una mutación del gen *APTX*, codificante para la aprataxina, en la tipo 2 (AOA2) vemos una mutación del gen *SETX*, codificante para la senataxina, en la tipo 3 (AOA3) se muta el gen de la *PIK3R5* y en la tipo 4 (AOA4) se muta el gen *PNKP*, codificante para la polinucleótido quinasa 3'-fosfatasa (1,6,7,14,15).

Estas entidades cursan con un cuadro clínico con ataxia cerebelosa, apraxia oculomotora, polineuropatía axonal sensitivo-motora o movimientos anormales como corea o menos frecuentemente distonía. En general el curso clínico es similar a la ataxia-telangiectasia, pero sin los problemas inmunológicos y neoplásicos de ésta. La AOA1 suele comenzar antes de los 10 años, siendo frecuente la aparición de la apraxia ocular y de deterioro cognitivo. En la AOA2 la apraxia oculomotora no es tan frecuente, viéndose solo en el 50% de los pacientes, y no suelen desarrollar un deterioro cognitivo. El inicio del cuadro en la AOA2 suele ser entre los 10 y los 22 años (1,6,7).

A nivel analítico en la AOA2 vemos un aumento de la α -fetoproteína, al igual que veíamos en la ataxia-telangiectasia, y en algunos casos aumento de la CPK, mientras que en la AOA1 en lugar de esto encontramos una hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. En ambas es habitual ver en la RMN una atrofia cerebelosa (Figura 4). La AOA3, al igual que la AOA2, presenta una elevación sérica de α -fetoproteína, aunque algo más llamativa. En la AOA4, al igual que en la AOA1, hay hipoalbuminemia e hipercolesterolemia (1,2,6,7,14).

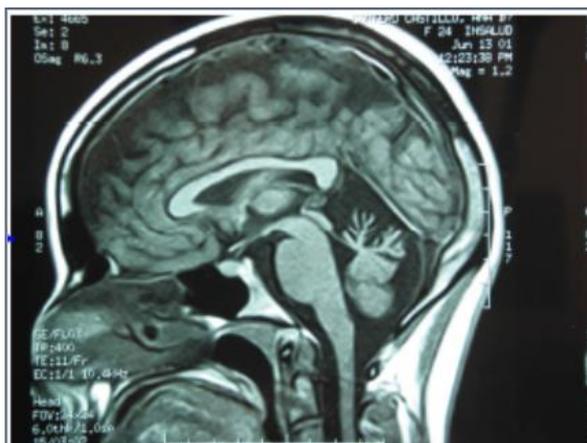


Figura 4: RMN de un paciente con AOA1 en la que puede apreciarse una marcada atrofia cerebelosa.

2.2.1.4 ARSACS (Autosomal Recessive Ataxia of Charlevoix-Saguenay)

En esta entidad se produce una mutación en el gen *SACS*, situado en el cromosoma 13q11, que codifica para la proteína saccina. El ARSACS es un síndrome caracterizado por la aparición progresiva de degeneración cerebelosa, signos piramidales y neuropatía periférica sensoriomotora (Figura 5), cuya edad de aparición suele ser entre 1 y 14 años. En estos pacientes veremos un cuadro clínico con ataxia cerebelosa, hiperreflexia, espasticidad y amiotrofia. Esta proteína es una chaperona que interviene en el plegamiento de otras proteínas, por lo que una alteración de la saccina dará lugar a un plegamiento anómalo de las proteínas. No se conocen los mecanismos por los que este defecto en la saccina es capaz de producir la clínica que vemos en el ARSACS. Es característico encontrarnos en la RMN hipointensidad en la protuberancia en la secuencia potenciada en T2 (1,6,16–18).



Figura 5: Amiotrofia distal en pacientes con ARSACS, secundaria a la neuropatía motora.

2.2.1.5 Otras

Además de las mencionadas previamente hay otras que habitualmente se presentan con una frecuencia menor que las anteriores:

En numerosos casos de ataxia que previamente quedaban sin diagnóstico etiológico se ha descubierto posteriormente que presentan una mutación en ambos alelos del gen *SPG7*, relacionado con la paraplejía espástica hereditaria. Este gen codifica para la paraplegina, que junto al *AFG3L2* forma un complejo proteico que interviene en el equilibrio del metabolismo mitocondrial. Las mutaciones en *AFG3L2* dan a lugar a ataxia (SCA28), por lo que es lógico que la alteración de la otra proteína que forma este complejo también de lugar a esta clínica. Es una enfermedad de inicio normalmente en la edad adulta, aunque algunos pacientes pueden empezar a presentar síntomas a edades más tempranas. El cuadro clínico consiste en una ataxia cerebelosa con marcada habitualmente asociada a piramidismo, con hiperreflexia y espasticidad (19,20).

Recientemente se han identificado mutaciones en el gen *POLR3A* asociadas a casos de ataxia espástica con herencia autosómica recesiva. Esta mutación no solo ha sido descrita en casos de ataxia cerebelosa, sino también en casos de paraplejía espástica hereditaria. Otras mutaciones de este gen ya estaban previamente descritas en casos de leucodistrofia hipomielinizante tipo 7. Lo que se ha descubierto recientemente es una mutación intrónica (c.1909 + 22 G>A) que se asocia a la aparición de una ataxia espástica de inicio en la adolescencia con temblor y signos neurofisiológicos de afectación piramidal y somatosensorial. En la RMN es característica la hiperintensidad en secuencias FLAIR e hipointensidad en T1 de los pedúnculos cerebelosos superiores. En algunos casos se describe también atrofia de la médula cervical y atrofia del cuerpo calloso (21).

2.2.2 ATAXIAS AUTOSÓMICO DOMINANTES

Las ataxias autosómicas dominantes se denominan bajo las siglas SCA (spinocerebellar ataxia). Dependiendo el gen mutado y el tipo de mutación podemos encontrar más de 45 tipos distintos de SCA. Los tipos más frecuentes de SCA se producen por expansiones de tripletes (normalmente expansión de CAG excepto en la SCA8 que se expande un triplete CTG), siendo estos SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17 y DRPLA. El resto de SCA se producen por mutaciones puntuales o por expansiones de pentanucleótidos. En nuestro medio los más frecuentes son la SCA2 y la SCA3 (producidos por mutaciones en los genes *ATXN2* y *ATXN3* respectivamente). Se caracterizan por presentar un cuadro clínico con ataxia cerebelosa progresiva, que puede combinarse con oftalmoplejía, demencia, atrofia óptica, signos extrapiramidales o amiotrofia. En las SCA 2 y 3 es característico encontrar en la resonancia magnética una atrofia tanto del cerebelo como de tronco cerebral. Estos pacientes presentan un fenómeno de anticipación genética (Figura 6), el cual vemos también en la ataxia de Friedreich y explico en ese apartado (1,18,22).



Figura 6: RMN padre e hijo afectados de SCA-7. Se puede apreciar que la degeneración cerebelosa en el padre (A) es menor que en el hijo (B). Esto se debe al fenómeno de anticipación genética.

Hay un grupo especial de ataxias, las ataxias episódicas, que cursan con episodios de inestabilidad asociados a otras manifestaciones como acúfenos, mioquimias, nistagmo o crisis epilépticas. Estos episodios son transitorios, de una duración variable dependiendo del tipo de ataxia episódica ante el que nos encontremos, desde segundos-minutos hasta días. Algunas tienen buena respuesta al tratamiento con acetazolamida. La herencia de estas entidades suele ser autosómica dominante (excepto la ataxia episódica tipo 6 que es esporádica) (1).

2.2.3 ATAXIAS LIGADAS AL CROMOSOMA X

La ataxia más frecuente dentro de las ligadas al cromosoma X es el síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil (FXTAS). Se trata de una expansión CGG en rango de premutación (55-200 repeticiones) en el gen *FMR1*, ya que la expansión en el rango de mutación (>200 repeticiones) daría lugar al síndrome de X frágil. El cuadro clínico suele ser de inicio tardío y predominantemente en varones, cursando con temblor de acción y cinético, ataxia de la marcha, parkinsonismo, deterioro cognitivo, disautonomía y neuropatía periférica. En la resonancia magnética es característico ver una hiperseñal en T2 en los pedúnculos cerebelosos medios y en el esplenio del cuerpo calloso. En las mujeres portadoras de la premutación veríamos un cuadro distinto con fallo ovárico o menopausia precoz, pero sin ataxia (1,23).

2.2.4 ATAXIAS MITOCONDRIALES:

La ataxia es una manifestación frecuente en las enfermedades en las que se altera la cadena respiratoria mitocondrial, las cuales se pueden producir por mutaciones en el ADN nuclear (por ejemplo mutaciones en *POLG-1*) o en el ADN mitocondrial (MELAS, MERF, Kearns-Sayre). Suelen ser enfermedades multisistémicas en las que además de la ataxia podemos encontrar otras manifestaciones como talla baja, sordera neurosensorial, oftalmoplejía, neuropatía axonal, diabetes o miocardiopatía. Un ejemplo sería el SANDO, síndrome asociado a una mutación en *POLG-1* que cursa con ataxia de predominio sensorial, oftalmoplejía y disartria (1,24).

2.3 ATAXIAS DEGENERATIVAS NO HEREDITARIAS:

Las ataxias degenerativas no hereditarias son aquellas que no son ni adquiridas ni hereditarias, que cursan con degeneración del cerebelo y/o sus vías de conexión. Por lo general estas ataxias tienen su inicio en la edad adulta. En este grupo entrarían la atrofia multisistémica en su variante cerebelosa (AMS-C) y la ataxia esporádica del adulto (SAOA). El síndrome CANVAS pudiera tener un origen genético pero aún no se ha identificado un gen causal. Lo más característico en la atrofia multisistémica es la presencia de disautonomía (hipotensión ortostática, disfunción sexual y urinaria), mientras que en el CANVAS se relaciona la ataxia con arreflexia vestibular bilateral (1).

3. ATAXIAS DE INICIO PRECOZ FRENTE A TARDÍO

Como se comentó previamente, una de las maneras de clasificar las ataxias es según la edad a la que un paciente comienza a presentar síntomas. Esto tiene un claro interés clínico a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, dado que dependiendo de esta edad nos orientaremos más hacia unas etiologías u otras. La clasificación por edad de inicio en las ataxias las divide en ataxias de inicio precoz o tardío, dependiendo de si comenzaron antes o después de los 25 años.

Si estamos ante una ataxia que comenzó en la infancia/adolescencia pensaremos principalmente en aquellas que tienen una herencia autosómica recesiva, y dentro de éstas en la ataxia de Friedreich dada su frecuencia (aunque dependiendo del cuadro clínico podemos sospechar otras ataxias, por ejemplo, pensar en ataxia-telangiectasia o en AOA si el paciente presenta apraxia de los movimientos oculares).

En cambio, si el comienzo de la enfermedad está en la edad adulta es más probable que estemos ante una ataxia de herencia autosómica dominante o bien una ataxia degenerativa no hereditaria. Sin embargo, no debemos olvidar que hay excepciones en ambas partes (como por ejemplo ataxia de Friedreich atípicas con inicio tardío o SCA con muchas repeticiones que por el fenómeno de anticipación genética tienen un inicio precoz de la enfermedad).

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es la descripción de las características clínicas y genéticas de una población de pacientes con ataxia de inicio precoz, atendidas en el periodo 1993-2018 en una consulta de referencia nacional (CSUR) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

En particular:

- Establecer la frecuencia absoluta y relativa de las diferentes formas genéticas de ataxia de inicio precoz.
- Describir las características epidemiológicas de la cohorte y de los subtipos genéticos.
- Describir el fenotipo de los distintos subtipos genéticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Material

Los pacientes del estudio se seleccionaron a partir de la consulta de los archivos ubicados en el laboratorio de genética del Servicio de Neurología (Laboratorio de Investigación Médica Traslacional), situado actualmente en la facultad de Medicina. En este laboratorio se han recogido a lo largo de los años todas las muestras de ADN y los resultados de los test genéticos de todos los pacientes con ataxia en los que se llevó a cabo. Dichos pacientes habían sido atendidos en las consultas del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, específicamente la mayoría de ellas en la consulta especializada de ataxias y paraplejas hereditarias. Dicha consulta es CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia nacionales) y por tanto en ella se atienden segundas opiniones de pacientes procedentes de diversas Comunidades del ámbito estatal. Se acotó el periodo de estudio a los últimos 25 años. El criterio de selección fue que la edad de inicio de los síntomas de ataxia fuera igual o anterior a los 25 años (ataxia de inicio precoz), no obstante, se incluyeron dos pacientes con edad de inicio a los 26 años dada la dificultad de establecer la edad precisa de inicio en estas entidades. A aquellos casos cuya edad de inicio no quedaba concretada en la historia clínica, pero se refería a la infancia o adolescencia se les incluyó en el estudio.

Método

Variables clínicas

Todas las variables de estudio se obtuvieron a partir de los informes clínicos y genéticos existentes en el archivo del laboratorio de genética y a partir de ellos de la revisión de los datos de la historia clínica electrónica (Visor Corporativo de Intranet del HUMV). Se recogieron las siguientes variables:

- Diagnóstico clínico y genético en su caso.
- Clasificación ataxia basada en herencia (Dominante/recesiva/espórádica).
- Antecedentes familiares de ataxia y grado de parentesco: siendo padres familiares de primer grado, hermanos y abuelos familiares de segundo grado, tíos familiares de tercer grado y primos familiares de cuarto grado.
- Consanguinidad.
- Edad de inicio de los síntomas.
- Síntoma inicial.
- Presencia de las siguientes manifestaciones neurológicas y extraneurológicas: ataxia truncal o apendicular, alteraciones de los movimientos oculares como nistagmo o seguimiento ocular lento, apraxia ocular, temblor, disartria, alteraciones de los reflejos osteotendinosos, signos de Romberg y Babinski, disfagia, déficits sensitivos o motores, tono muscular, crisis convulsivas, deterioro cognitivo, telangiectasias, alteraciones musculo-esqueléticas (cifoescoliosis y pie cavo), miocardiopatía, urgencia urinaria.
- Necesidad de silla de ruedas para desplazarse.
- Tiempo transcurrido hasta la silla de ruedas.

- Presencia de alteraciones en las pruebas de imagen (RMN)
- Alteraciones en la ENG, PESS, PEM

Análisis estadístico

La distribución de las variables cuantitativas se expresó en términos de media y DE, mientras que las variables cualitativas en términos de frecuencia (%). La comparación de medias entre dos grupos se llevó a cabo mediante el test de la t de Student y la comparación de frecuencias mediante el test de χ^2 .

RESULTADOS

1. Características demográficas y genéticas de los pacientes con ataxia de inicio precoz

Un total de 118 pacientes reunían los criterios de selección y fueron incluidos en el estudio. El 55,1% eran varones. La media de la edad de inicio es de 14,22 años (+/-6,56). Tan solo en la mitad de los individuos se identificó el gen responsable de la ataxia. De ellos el 33,1% correspondían a ataxia de Friedreich y el resto a genes diferentes (POLR3A, APTX, PNKP, ATM, SACS, HSPD1, ATXN2, ATXN3 y ATXN7) (Figura 7).

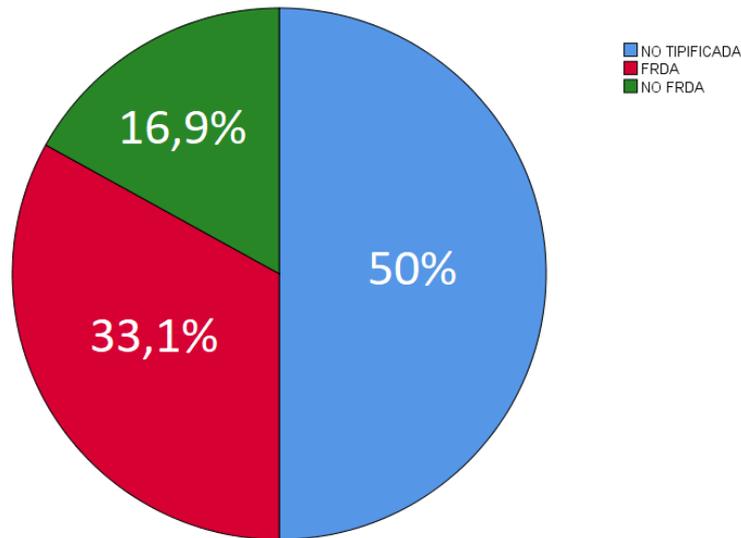


Figura 7: Distribución de los pacientes divididos en 3 grupos: ataxias con mutación demostrada en el gen FRDA, ataxias con mutaciones en otros genes o ataxias que no han sido tipificadas genéticamente.

El 26,3% de los casos tenían antecedentes familiares de ataxia. De ellos el 17,8% tenían un familiar afecto y un 5,9% tenían dos familiares afectados (Figura 8). Tan solo un paciente tenía tres familiares afectados, y dos pacientes pertenecientes a la misma familia mostraron un árbol familiar con afectación de 13 individuos. En la mayoría de los casos en los que había afectación familiar, el parentesco era de 2º grado, con 19 pacientes refiriendo que algún hermano padecía la enfermedad (61,3%). En 10 pacientes se confirmó el antecedente de consanguinidad en el árbol familiar (8.5%), y en 3 pacientes no se pudo determinar con exactitud si la había o no (2,5%).

Para analizar este estudio hemos dividido a los 118 pacientes en dos grupos, aquellos diagnosticados de ataxia de Friedreich (n=39) y aquellos diagnosticados de una ataxia distinta de la ataxia de Friedreich (n= 79).

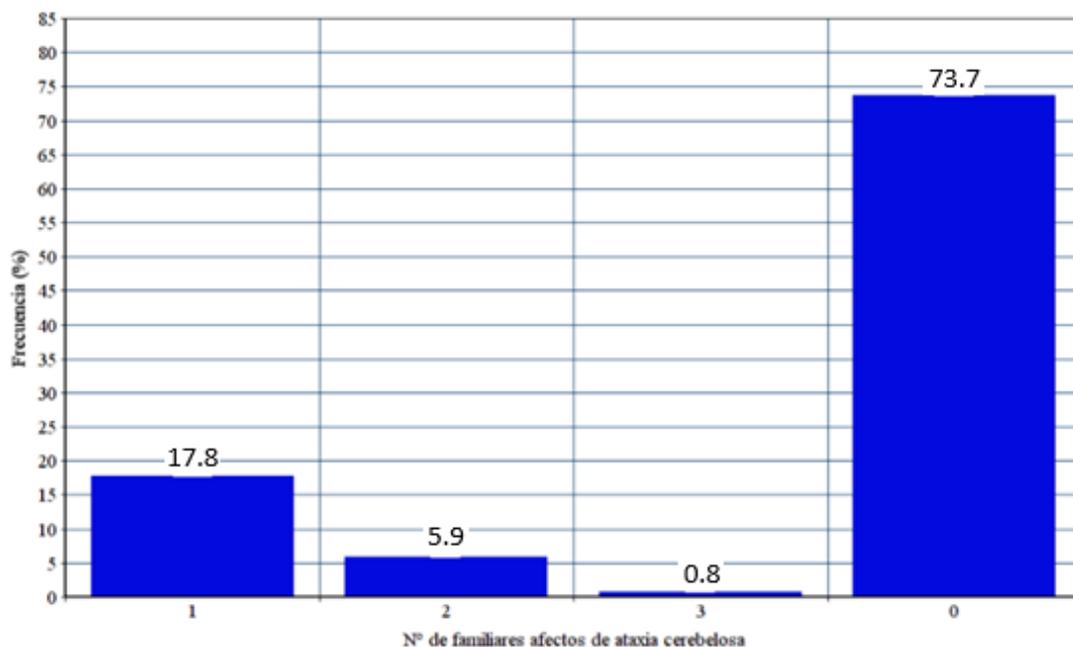


Figura 8: Frecuencia y número de antecedentes familiares en la serie

2. Características clínicas de los pacientes con ataxia de Friedreich

La mutación en el gen de la ataxia de Friedreich (*FRDA*) se identificó en 39 pacientes (33%). Todos ellos tenían una expansión GAA en el rango patológico en ambas copias del gen. La edad media de inicio de los síntomas fue de 15,5 años (+/- 5,421). El síntoma de inicio más frecuente fue la inestabilidad de la marcha (97,4%). Un único paciente presentó temblor como síntoma inicial. Las características clínicas de los pacientes se resumen en la tabla 2 y figura 9.

Durante el curso de la enfermedad la ataxia de la marcha fue un síntoma constante, estando presente en todos los pacientes. De igual manera era muy frecuente la ataxia apendicular, viéndose en el 94,9% de los casos y la disartria (71,8%). Menos frecuente era la presencia de temblor, afectando solo al 10,3%. En relación a los signos oculares el 64,1% tenían nistagmo e intrusiones sacádicas en el seguimiento ocular, mientras que solo un 5,1% tenía enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos. No hubo ningún paciente que presentase oftalmoparesia, apraxia oculomotora ni telangiectasias oculares. Existía una disminución de la agudeza visual en el 10,3% de los pacientes. Ningún individuo desarrolló retinitis pigmentosa.

Los reflejos osteotendinosos (ROT) estaban disminuidos o ausentes en la gran mayoría de pacientes, habiendo 37 casos con hiporreflexia o arreflexia (94,9%). Un único paciente tenía los ROT preservados en la exploración y otro presentaba ROT exaltados (2,6%). El 76,1% presentaban reflejo cutaneoplantar extensor o signo de Babinski.

La mayoría tenían signo de Romberg positivo e hipopalestesia (82,1% y 94,9%, respectivamente), sin embargo, solo el 28,2% mostraban hipoalgesia táctil o dolorosa.

El 64% tenían alteraciones esqueléticas (48,7% pie cavo y 46,2% cifoescoliosis).

En el momento de la última consulta en la que se les vio, el 41% de los pacientes requerían del uso de silla de ruedas para el desplazamiento, siendo la media de tiempo desde la aparición del primer síntoma hasta la necesidad de usar silla de ruedas de 13 años. En cuanto a la fuerza muscular, había una debilidad (paresia) o incapacidad de movimiento (plejía) de miembros inferiores en 17 pacientes (43,6%).

La disfagia no fue una manifestación frecuente, hallándose en 9 pacientes (23,1%). Dos pacientes presentaban hipoacusia (5,1%). La urgencia urinaria fue vista en 7 pacientes (17,9%). La miocardiopatía hipertrófica, una patología que está frecuentemente descrita en pacientes con Ataxia de Friedreich, fue hallada en 14 pacientes (35,9%).

En las pruebas de imagen se estudió si existía atrofia cerebelosa o espinal en el TC o en la RMN. Estas pruebas no se realizaron a todos los pacientes en el momento de su visita o se hicieron en otros centros y no contábamos con el informe, de manera que contamos con prueba de imagen en 18 pacientes para estudio craneal y en 19 pacientes para estudio medular. De los 18 pacientes a los que se les hizo TC o RMN craneal, 10 presentaban signos de atrofia cerebelosa (55,5%). De los 19 pacientes a los que se les hizo una RMN de columna, 13 (68,4%) presentaban signos de atrofia espinal.

En el estudio neurofisiológico analizamos si los pacientes presentaban neuropatía sensitiva, neuropatía motora, neuronopatía sensitiva, alteración de los PESS (potenciales evocados somatosensoriales) o alteración de los PEM (potenciales evocados motores). Al igual que en el caso anterior, el estudio neurofisiológico no estaba disponible en todos los pacientes, siendo la n=20. La neuropatía sensitiva estaba presente en 95% de los pacientes, una neuronopatía sensitiva en el 85% de los casos y un único paciente presentó signos de neuropatía motora (5%). Se halló una disminución o ausencia de los PESS en 17 pacientes (85%). Había alteración de los PEM en 9 pacientes (45%).

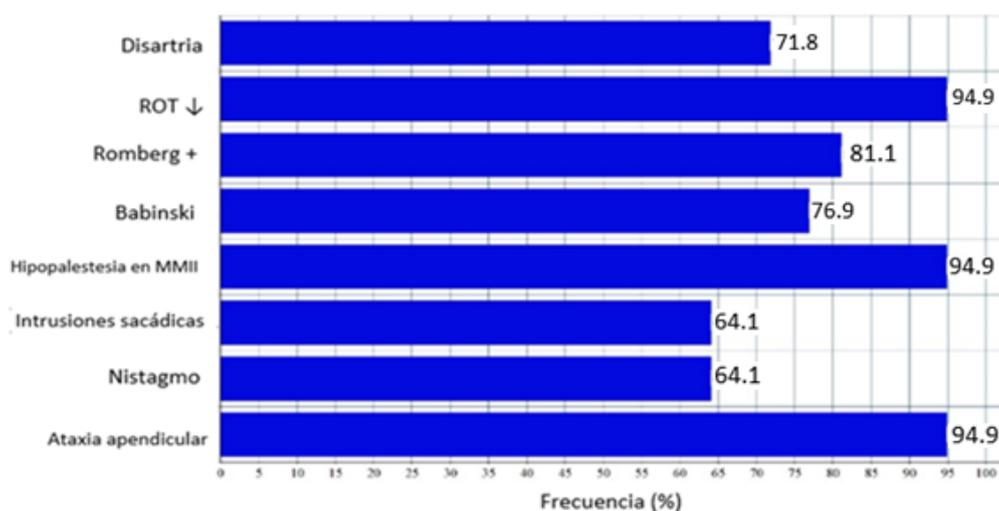


Figura 9: Frecuencia de las manifestaciones clínicas más representativas de los pacientes con ataxia de Friedreich.

3. Características clínicas de los pacientes con ataxia distinta de la ataxia de Friedreich.

En 79 pacientes de nuestro estudio no se encontró ninguna mutación causante de la enfermedad o se encontraron mutaciones distintas de la del gen FRDA (66,9% de los pacientes atendidos alguna vez en el HUMV). En 59 pacientes (74,68% de este grupo) no se pudo encontrar ninguna mutación en los estudios genéticos realizados, si bien hay que tener en cuenta que no en todos los pacientes se realizaron todos los estudios genéticos posibles, tan solo el estudio del gen FRDA y de las SCA más frecuentes, y en algunos casos la mutación en aquellos genes cuya clínica fuese compatible. Las mutaciones identificadas con mayor frecuencia en este grupo fueron las de *POLR3A* y *ATXN2* (SCA2), con 4 casos cada una (5,06%). Tres casos tenían mutación en el gen *ATXN7* (SCA7) (3,8%). Se encontraron mutaciones en *ATXN3* (SCA3), *ATM* (AT) y *SACS* (ARSACS) en 2 pacientes para cada entidad (2,5%). Por último, hubo un caso (1,3%) de AOA1 (gen *APTX*), AOA4 (*PNKP*) y SPG13 (*HSPD1*) (Figura 10).

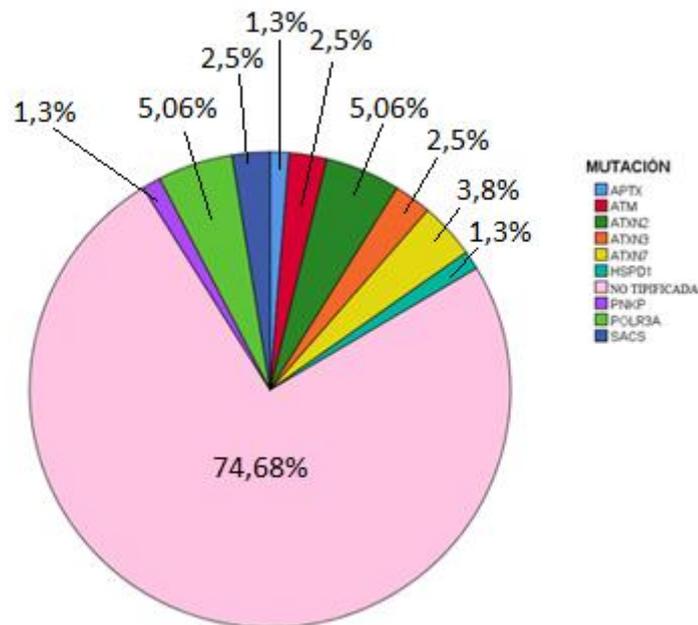


Figura 10: Gráfico que muestra la frecuencia de las distintas mutaciones en el grupo de pacientes con ataxia no Friedreich

Dado que en este grupo las entidades que lo forman son muy heterogéneas se hace también un análisis por separado de cada una, cuyas características se resumen en la Tabla 1.

	POLR3A (n=4)	SACS (n=2)	HSPD1 (n=1)	AOA (n=2)	ATM (n=2)	ATXN3 (n=2)	ATXN7 (n=3)	ATXN2 (n=4)	Sin mutación (n=59)
Edad inicio (años)	13	1	12	11	5	22	15,7	19,2	13,4
Disartria	75%	100%	100%	100%	50%	50%	66.7%	100%	74,6%

Ataxia apendicular	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	91,5%
Nistagmo	50%	100%	0%	100%	50%	50%	0%	0%	66,1%
Intrusiones sacádicas	25%	0%	0%	50%	0%	0%	0%	0%	37,3%
Sacadas lentas	0%	0%	0%	50%	0%	0%	100%	100%	8,5%
Apraxia oculomotora	0%	0%	0%	100%	50%	0%	0%	0%	13,6%
Temblor	50%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	30,5%
Hiporreflexia/arreflexia	100%	50%	100%	100%	50%	0%	0%	0%	35,6%
Hiperreflexia	0%	50%	0%	0%	0%	100%	100%	25%	39%
Babinski	75%	100%	100%	0%	0%	100%	66.7%	0%	37,3%
Romberg +	100%	50%	100%	0%	0%	0%	0%	25%	25,4%
Alt. esqueléticas	50%	100%	100%	50%	0%	50%	0%	0%	30,5%
Disfagia	0%	50%	0%	50%	0%	50%	33.3%	50%	27,1%
Espasticidad	75%	100%	100%	50%	0%	50%	66.7%	50%	39%
Paresia/Plejía	50%	0%	0%	100%	0%	0%	0%	0%	40,7%
Hipoestesia	0%	100%	0%	50%	0%	0%	0%	0%	13,6%
Hipopalestesia	100%	100%	100%	50%	0%	0%	33.3%	75%	35,6%
Atrofia cerebelo (RMN)	25%	100%	0%	100%	-	100%	100%	100%	80,4%
Atrofia espinal (RMN)	100%	100%	100%	0%	-	0%	0%	0%	34,2%
Neuropatía sensitiva	25%	100%	100%	100%	-	0%	0%	-	34,1%
Neuronopatía sensitiva	25%	100%	100%	100%	-	0%	0%	-	14,6%
Alteración PESS	100%	100%	100%	100%	-	0%	100%	-	41,5%
Alteración PEM	75%	50%	0%	100%	-	0%	0%	-	17,1%

Tabla 1: Distribución de los principales datos clínicos en las diferentes formas genéticas de ataxia no-Friedreich identificadas en nuestro estudio.

Como grupo, la media de edad al inicio de los síntomas fue de 13,5 años (+/- 7). El síntoma de inicio más frecuente en este grupo fue la ataxia de la marcha, siendo la primera manifestación en el 83,5% de los casos. El inicio en forma de temblor (3,8%), disartria (2,5%) o disminución de agudeza visual (1,3%) fue mucho menos frecuente.

Todos los pacientes presentaban ataxia de la marcha, y el 93,7% también ataxia apendicular. El 75,9% tenían disartria. El temblor apareció en 22 pacientes (27,8%). A nivel oftalmológico, se observó nistagmo en 41 pacientes (59,5%). En el seguimiento ocular lento existían intrusiones sacádicas en 24 pacientes (30,4%). Un 16,5% tenían sacadas lentas, un 13,9% apraxia oculomotora y un 8,9% oftalmoparesia. Cinco pacientes (6,3%) tenían telangiectasias oculares y en 12 pacientes había una disminución de la agudeza visual (15,2%).

Había atenuación de los ROT en 30 pacientes de este grupo (38%). La hiperreflexia se encontró en 30 pacientes (38%). En 18 pacientes los reflejos se encontraban preservados (22,8%). El signo de Babinski estaba presente en 32 pacientes (40,5%). El signo de Romberg resultó positivo en 22 pacientes (27,8%). Se encontró hipopalestesia en miembros inferiores en 33 pacientes (41,8%). La disminución de la sensibilidad táctil y dolorosa de predominio en miembros inferiores se encontró en 11 pacientes (13,9%).

La presencia de alteraciones musculoesqueléticas se apreció en 25 pacientes (35,6%), habiendo 21 pacientes con pie cavo (26,6%) y 7 pacientes con cifoescoliosis (8,9%).

En el momento de la última consulta que se realizó a los pacientes 20 requerían del uso de silla de ruedas para desplazarse en exteriores (25,3%). El tiempo medio desde el primer síntoma hasta el confinamiento en la silla de ruedas de 16,8 años.

Se encontró hipotonía en 21 pacientes (26,6%). La espasticidad estaba presente en 33 pacientes (41,8%). En 28 pacientes se vio a la exploración la presencia de paresia o plejía de predominio en miembros inferiores (35,4%).

La disfagia se encontró en 22 pacientes de este grupo (27,8%). Tan solo dos pacientes presentaban hipoacusia (2,5%). Uno tenía retinitis pigmentosa (1,3%). La urgencia urinaria se vio en ocho (10,1%). Tres pacientes presentaron una o varias crisis convulsivas (3,8%). En 5 casos se pudo apreciar el desarrollo de deterioro cognitivo (6,3%). Hubo un retraso en el desarrollo psicomotor en cinco pacientes (6,3%). Tan solo uno paciente presentó miocardiopatía hipertrófica en el estudio ecocardiográfico (1,3%).

Disponíamos de 57 imágenes de RMN craneal y 49 imágenes de RMN de columna. En las pruebas de imagen se apreciaron signos de atrofia cerebelosa en 44 pacientes (77,2%) y de atrofia espinal en 20 pacientes (40,8%). El estudio neurofisiológico se realizó en 51 pacientes de este grupo. En 19 pacientes había neuropatía sensitiva (37,3%). En 13 pacientes se vieron signos de neuropatía motora (25,5%). En 11 pacientes se encontró neuronopatía sensitiva (21,6%). La alteración de los PESS se vio en 26 pacientes (51%), y la alteración de los PEM en 12 pacientes (23,5%).

En los cuatro pacientes con mutaciones en *POLR3A* fueron constantes la presencia de ataxia cerebelosa, hipopalestesia y el Romberg + (100%). Un 75% presentaban disartria, signo de Babinski y espasticidad. En la mitad de los pacientes con mutación en este gen se encontró nistagmo, temblor y alteraciones musculoesqueléticas. El 25% tenían intrusiones sacádicas en el seguimiento ocular lento e hipotonía. En los cuatro se vieron signos de atrofia espinal en la RMN, mientras que sólo uno tenía atrofia cerebelosa. En

las pruebas neurofisiológicas los cuatro mostraban alteración en los PESS pero sólo uno signos de neuropatía sensitiva. Tres mostraron alteración en los PEM.

Los dos pacientes con ARSACS presentaban ataxia apendicular, disartria, nistagmo, alteraciones musculoesqueléticas, espasticidad, hipoestesia e hipopalestesia. Sólo uno de los dos tenía hiporreflexia, hiperreflexia, Romberg + o disfagia. Los dos presentaban signos de atrofia cerebelosa y espinal en la RMN. En el estudio neurofisiológico los dos presentaban neuropatía sensitiva y alteración de los PESS. Uno tenía además alteración en los PEM.

El paciente con SPG13 (mutación en *HSPD1*) tenía ataxia apendicular, disartria, hiporreflexia, signo de Babinski, Romberg +, hipopalestesia, hipoestesia, espasticidad o alteraciones musculoesqueléticas. Tenía signos de atrofia espinal en la RMN. Este paciente también presentó neuropatía sensitiva y alteración de los PEM.

Los dos pacientes con AOA tenían ataxia apendicular, disartria, nistagmo, apraxia oculomotora, hiporreflexia y paresia o plejía. Sólo en uno de los dos se encontró la presencia de intrusiones sacádicas en el seguimiento ocular lento, enlentecimiento al realizar las sacadas, pie cavo, disfagia, espasticidad, hipoestesia, hipopalestesia o deterioro cognitivo. Los dos presentaban signos de atrofia cerebelosa en la RMN. En el estudio neurofisiológico los dos presentaban neuropatía sensitiva, alteración de los PESS y alteración de los PEM.

Los dos pacientes con ataxia-telangiectasia presentaron ataxia apendicular y temblor. En uno de los dos se vio disartria, nistagmo, telangiectasias oculares o hiporreflexia. Los dos mostraban signos de atrofia cerebelosa en la RMN.

En los dos pacientes con SCA-3 se vio ataxia apendicular, hiperreflexia y signo de Babinski. Sólo en uno de los dos se vio disartria, nistagmo, espasticidad o disfagia. En los dos se hallaron signos de atrofia cerebelosa en la RMN.

En los tres pacientes con SCA-7 pudimos encontrar ataxia apendicular, hiperreflexia y enlentecimiento del movimiento ocular en las sacadas. En dos de ellos encontramos disartria, espasticidad o signo de Babinski. Sólo en uno se encontraba disfagia o hipopalestesia. Los tres presentaban signos de atrofia cerebelosa en la RMN y alteración de los PESS en las pruebas neurofisiológicas.

Los cuatro pacientes con SCA-2 tenían ataxia apendicular, disartria y enlentecimiento del movimiento ocular en las sacadas. En tres de ellos había hipopalestesia. En dos se halló en la exploración disfagia o espasticidad. Sólo uno presentaba hiperreflexia o signo de Romberg positivo. Los cuatro tenían signos de atrofia cerebelosa en la RMN.

4. Características clínicas diferenciales entre los pacientes con ataxia de Friedreich y ataxia distinta de Friedreich.

La edad de inicio de los síntomas fue similar en ambos grupos (14,22 +/- 6,56), sin embargo, determinadas características clínicas fueron más frecuente en uno u otro grupo. La comparación de las características clínicas de ambos grupos aparece recogida en la tabla 2.

Los pacientes con ataxia de Friedreich, comparados con los no-Friedreich presentaron con mayor frecuencia intrusiones sacádicas en el seguimiento ocular (64,1% vs 30,4%: p=0,002), hipo-arreflexia (94,9% vs 38%: p=<0,001), signo de Babinski (76,9% vs 40,5%: p=0,001), Romberg positivo (81,1% vs 27,8%: p=<0,001) , hipotonía (56,4% vs 26,6%: p=0,005), hipopalestesia (94,9% vs 41,8%: p=<0,001), atrofia espinal en la RMN (68,4% vs 40,8%: p=0,041), neuropatía sensitiva en el ENG (95% vs 37,3%: p=<0,001), alteración en los PESS (85% vs 51%: p=0,25) y alteraciones esqueléticas (65,1% vs 31,6%: p=0,007). Por el contrario, los pacientes con ataxia no Friedreich presentaron con mayor frecuencia oftalmoparesia (8,9% vs 0%: p=0,075), apraxia oculomotora (13,9% vs 0%: p=0,22), hiperreflexia (38% vs 2,6%: p=<0,001), espasticidad (41,8% vs 20,5%: p=0,024) y neuropatía motora en el ENG (25,5% vs 10%: p=0,150) (Figura 11 y Tabla 2).

	Friedreich (n=39)	No Friedreich (n=79)	p
Edad de inicio	15,47	13,54	
Sexo (V/M) %	51,3/48,7	57/43	
Disartria (%)	28 (71,8)	60 (75,9)	0,9
Ataxia de la marcha (%)	39 (100)	79 (100)	
Ataxia apendicular (%)	37 (94,9)	74 (93,7)	0,8
Nistagmo (%)	25 (64,1)	47 (59,5)	0,7
Seguimiento ocular con intrusiones sacádicas (%)	25 (64,1)	24 (30,4)	0,002
Lentitud en las sacadas (%)	2 (5,1)	13 (16,5)	0,7
Oftalmoparesia (%)	0 (0)	7 (8,9)	0,07
Apraxia oculomotora (%)	0 (0)	11 (13,9)	0,02
Temblor (%)	4 (10,3)	22 (27,8)	0,09
ROT ↓ (%)	37 (94,9)	30 (38)	<0,001

ROT ↑ (%)	1 (2,6)	30 (38)	<0,001
Babinski (%)	30 (76,9)	32 (40,5)	0,001
Romberg + (%)	32 (81,1)	22 (27,8)	<0,001
Disfagia (%)	9 (21,3)	22 (27,8)	0,7
Silla de ruedas (%)	16 (41)	20 (25,3)	0,1
Tiempo hasta la silla de ruedas (años)	13,2	16,7	
Hipotonía (%)	22 (56,4)	21 (26,6)	0,005
Espasticidad (%)	8 (20,5)	33 (41,8)	0,02
Paresia/plejía en MMII (%)	17 (43,6)	28 (35,4)	0,45
Hipopalestesia en MMII (%)	37 (94,9)	33 (41,8)	<0,001
Atrofia cerebelosa (RMN) (%)	10 (55,5)	44 (77,2)	0,07
Atrofia espinal (RMN) (%)	13 (68,4)	20 (40,8)	0,04
Neuropatía sensitiva (ENG) (%)	19 (95)	19 (37,3)	<0,001
Neuropatía motora (EMG) (%)	1 (5)	12 (15,2)	0,1
Alteración de los PESS (%)	17 (85)	26 (51)	0,025
Alteraciones musculoesqueléticas (%)	24 (65,1)	25 (31,6)	0,007

Tabla 2: Descripción de los distintos fenotipos en la población de pacientes con ataxia cerebelosa estudiados en el HUMV. ENF: Estudio neurofisiológico. ROT: Reflejos osteotendinosos. MMII: miembros inferiores RMN: Resonancia magnética nuclear. ENG: Electroneurograma. EMG: Electromiograma. PESS: Potenciales evocados somatosensoriales. En las pruebas de imagen (RMN) la n es distinta dado que no todos los pacientes contaban con esta información (atrofia cerebelosa n= 18 para Friedreich y n=57 para no Friedreich, atrofia espinal n=19 para Friedreich y n=49 para no Friedreich). Lo mismo ocurre con los estudios neurofisiológicos (ENG, EMG y PESS), donde la n=20 para Friedreich y n=51 para no Friedreich.

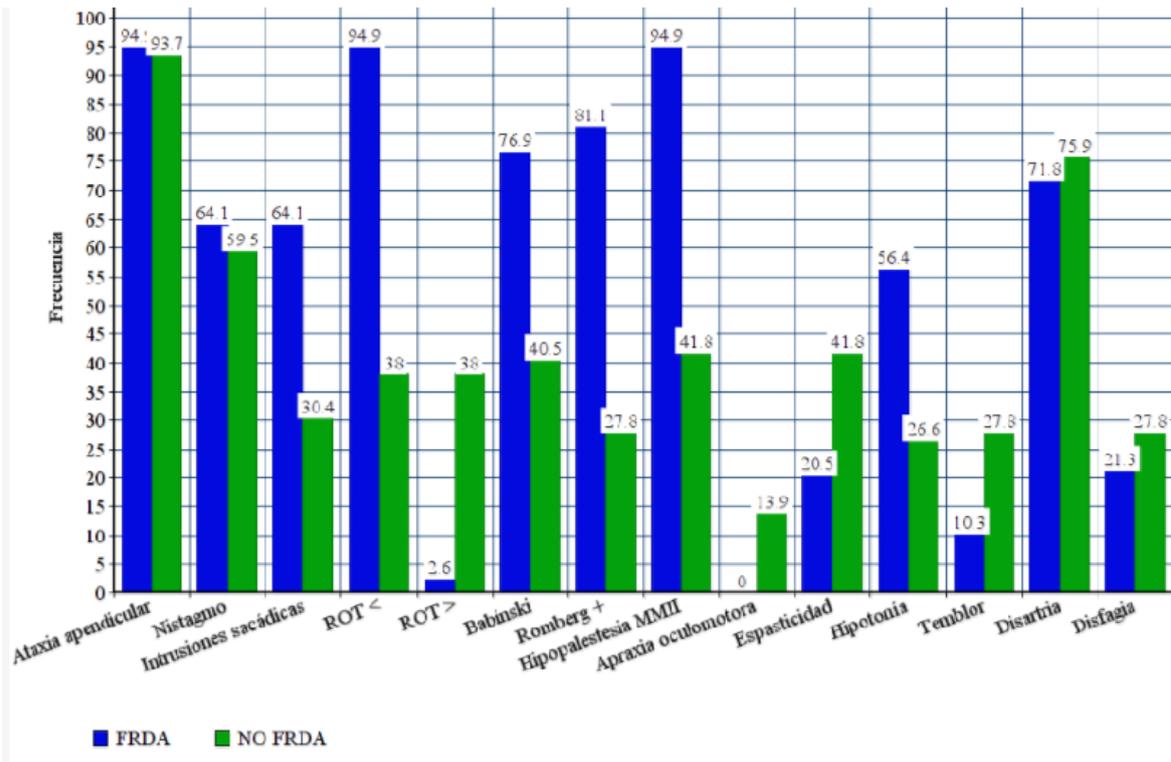


Figura 11: Comparación de la frecuencia de los signos y síntomas más importantes entre ambos grupos. Las barras azules corresponden a los pacientes con ataxia de Friedreich y las barras verdes con pacientes que padecen ataxia distinta de la de Friedreich.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio la mitad de los pacientes con ataxia de inicio precoz no pudieron ser tipificados genéticamente. De los que sí lo fueron dos tercios eran casos de ataxia de Friedreich y el resto tenían mutaciones en genes recesivos, entre los cuales el más frecuente fue *POLR3A*, o dominantes, entre los cuales el más frecuente fue el de *SCA2* (*ATXN2*). La edad media de inicio de los síntomas de la enfermedad fue de 14,2 años sin diferencias significativas entre los diferentes grupos de pacientes (Friedreich/otras mutaciones/no tipificados) y las características fenotípicas observadas correspondieron en líneas generales a las manifestaciones clínicas habituales en cada uno de los síndromes. Sin embargo, si analizamos los grupos por separado, vemos que en aquellos pacientes con ARSACS y ataxia-telangiectasia el inicio era bastante antes (a los 1 y 5 años respectivamente), mientras que en los pacientes con SCA-3 y SCA-2 el inicio era algo más tardío (22 y 19 años respectivamente). En la literatura no hemos encontrado muchos estudios que analicen como nosotros la distribución de las diferentes formas genéticas en casos de ataxia de inicio precoz. Algunos estudios clasifican las ataxias en grupos diferentes a los nuestros o sin centrarse tan solo en las ataxias de inicio precoz, por lo que encontramos ciertas limitaciones a la hora de contrastar los datos (25–29).

La distribución por sexos observada en nuestro estudio es similar a otros, en los que no se aprecia una predominancia de género (25,27,28). También la edad de inicio coincide con lo reportado en otras series (29). En el estudio de Koht J y Tallaksen, realizado en población Noruega, la edad de inicio fue sin embargo más alta, si bien es verdad que no se centraron tan solo en las ataxias de inicio precoz (25). En cuanto a los antecedentes de consanguinidad en la familia, en nuestro estudio se vio este fenómeno en un 8,5% de los pacientes mientras que en un estudio similar Hamza W et al, llevado a cabo en Argelia se vio en un 76,4% (28). Probablemente esto se deba a las costumbres culturales de ese país, ya que allí es legal el matrimonio concertado y se estima que uno de cada cinco matrimonios son consanguíneos.

Respecto a las características epidemiológicas de los distintos subtipos genéticos, en nuestra muestra no se pudo objetivar una mutación en un gran porcentaje de los pacientes (50%), porcentaje similar al visto en un estudio llevado a cabo en población de Alsacia. (26) Este dato pudiera no reflejar de manera precisa la frecuencia y tipo de mutaciones genéticas en ataxias de inicio precoz ya que no se realizaron los test genéticos para todas las mutaciones en todos los pacientes, tan solo los más frecuentes, como el de la ataxia de Friedreich y los SCA más frecuentes. El resto de test genéticos se llevaron a cabo no de manera sistemática sino guiados por el fenotipo observado. La proporción de pacientes de nuestra serie en los que se identificó la mutación de la ataxia de Friedreich fue similar a otros estudios de la literatura. (26,29) Por ejemplo, en el estudio de Anheim M et al, un 37% de los pacientes presentaron mutación en el gen *FRDA*, similar a lo hallado en nuestro estudio en el que en un 33% de los pacientes se encontró esta mutación (26). Por el contrario un estudio llevado a cabo en pacientes de Noruega con ataxia de inicio precoz se vio que la prevalencia de ataxia de Friedreich dentro de las ataxias autosómicas recesivas fue bastante baja, no habiendo ninguna familia nativa de Noruega con la enfermedad y encontrándose tan sólo la mutación en homocigosis en dos hermanas de origen macedonio (25). En Portugal y Japón, sin

embargo, se estima que la AOA1 sería más frecuente que la ataxia de Friedreich (30). En nuestro estudio tan solo identificamos dos pacientes con AOA.

Llama la atención que en muchas series de la literatura la segunda ataxia autosómico recesiva en frecuencia es la ataxia telangiectasia (AT) (27) o la ataxia con apraxia ocular tipo 2 (AOA2) (26). En nuestro estudio sin embargo tan solo identificamos dos casos de AT y ninguno de AOA2. Hay que matizar, no obstante, que se sospechó AOA2 en dos pacientes sin que pudiera llevarse a cabo el estudio de confirmación genética. En nuestra serie la segunda forma más frecuente de ataxia recesiva sería la causada por mutaciones en el gen *POLR3A*, habiéndose identificado cuatro pacientes. Esta diferencia con otras series puede deberse al hecho de que las mutaciones en este gen que se asocian al fenotipo de ataxia espástica han sido identificadas muy recientemente, año 2018, y por tanto no se pudieron identificar en estudios llevados a cabo en años anteriores. Es de destacar también el hecho de que hayamos identificado un importante número de casos de ataxia dominante, siendo SCA2 el más frecuente. Esto encaja con lo que se vio en un estudio de X et al, en población italiana, en el que se identificaron pacientes de SCA2 con ataxia de inicio precoz (27). Es importante señalar que aunque las ataxias dominantes tienen con mayor frecuencia una edad de inicio tardía, por encima de los 25 años, cuando existen expansiones CAG de gran tamaño la edad de inicio se adelanta habitualmente.

En cuanto a las manifestaciones clínicas generales el síntoma de inicio más frecuente en nuestra serie fue la inestabilidad de la marcha, en el 88% de los pacientes. Este dato es similar a otros estudios (25,28). Al igual que en el estudio de Hamza W et al, el siguiente síntoma de inicio más frecuente fue el temblor (3,4% vs 2,94%), seguido de la disartria (1,69% vs 1,47%) (28).

La media de tiempo hasta la necesidad de silla de ruedas para desplazarse en nuestro estudio es de 15 años, lo cual coincide con la evolución de la enfermedad que se ve en otros estudios (26). El número de pacientes que acabaron en esta situación no lo analizamos ya que al no haber seguido en el tiempo a muchos de los pacientes este dato seguramente sería mucho mayor de lo que tenemos registrado, teniendo en cuenta la evolución natural de la enfermedad.

En lo que respecta a los pacientes con ataxia de Friedreich hemos comparado nuestros resultados con los del estudio de Hamza W et al (28). La mayor parte de las manifestaciones clínicas observadas fueron similares en ambas series, salvo por la presencia con una mayor frecuencia de signo de Babinski (76,1% vs 46,2%) y de hiporreflexia (94,9% vs 73,07%) en nuestro estudio. La explicación más probable a estas diferencias son las probables diferencias en los tamaños de las mutaciones entre los pacientes de ambas series ya que diferentes tamaños de expansión pueden condicionar diferencias en el fenotipo, en concreto en la presencia de signos piramidales o abolición de los ROT. Por otro lado, en nuestra serie se vio una atrofia cerebelosa en la RMN craneal en un porcentaje mayor que en el estudio de Anheim M et al (55,5% vs 15,4%)(26). No tenemos una explicación clara para este dato, si bien nuestro dato se ajusta más a lo descrito en otros trabajos de la literatura.

El grupo de pacientes de nuestra serie que no pudieron ser tipificados genéticamente presentaron algunas características diferenciales con respecto a aquellos con ataxia de Friedreich. En concreto tenían una menor frecuencia intrusiones sacádicas en el seguimiento ocular, hipo-arreflexia, signo de Babinski, Romberg positivo, hipotonía hipopalestesia, atrofia espinal en la RMN, neuropatía sensitiva en el ENG, alteración en los PESS y alteraciones esqueléticas, todas ellas características propias de la ataxia de Friedreich. Por el contrario, los pacientes con ataxia no Friedreich presentaron con mayor frecuencia oftalmoparesia, apraxia oculomotora, hiperreflexia, espasticidad y neuropatía motora en el ENG.

En cuanto al grupo de pacientes con ataxia que no contaron con un diagnóstico genético, comparamos algunas características con las que se estudiaron en el estudio de Anheim M et al. Este grupo de pacientes es muy heterogéneo, en el que se engloban diferentes subtipos de ataxia con fenotipos muy variados. La frecuencia con la que se vio apraxia oculomotora fue similar en ambos estudios (13,6% vs 14,3%). En nuestro estudio resultó menor la presencia del signo de Babinski (37,3% vs 78%) y de polineuropatía (34,1% vs 48,5%). Sin embargo, fue mayor en nuestro estudio la frecuencia con la que se encontró atrofia cerebelosa (80,4% vs 68,4%) (26).

Aunque el número de pacientes con otros tipos de ataxia es demasiado pequeño en nuestro estudio como para compararlo con otras series, las características fenotípicas de los pacientes con AT, ARSACS, AOA y ataxia espástica asociada a mutaciones en *POLR3A* encajan con lo descrito para estas patologías. (5,13,14,21,26,31)

CONCLUSIONES

1. El 50% de las ataxias de inicio precoz quedan sin tipificación genética en nuestro medio.
2. Un tercio de las ataxias de inicio precoz en nuestro medio corresponden a ataxia de Friedreich.
3. Solo el 17% de las ataxias de inicio precoz corresponden a mutaciones genéticas diferentes de la ataxia de Friedreich.
4. Entre las ataxias no-Friedreich tipificadas genéticamente hemos identificado casos de ataxia telangiectasia, ataxia con apraxia ocular, ARSACS, ataxia espástica asociada a mutaciones en *POLR3A* y ataxias dominantes tipo SCA2, SCA3 y SCA7. Las más frecuentes son *POLR3A* y SCA2.
5. La edad media de inicio de las ataxias recesivas de inicio precoz son los 14 años en nuestra serie, sin diferencias significativas entre los grupos.
6. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con ataxia de Friedreich difieren como grupo de aquellos casos con mutaciones diferentes o no tipificados genéticamente.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer ante todo al doctor Infante Ceberio por guiarme a la hora de la realización de este trabajo y su plena disponibilidad a la hora de resolver cualquier problema. También quiero agradecer a los pacientes y al personal del laboratorio de investigación genética (LMIT) por facilitarme los datos que se han analizado en este estudio. Por último, quiero agradecer a mis padres y a mis compañeras de clase por apoyarme en los momentos en los que el trabajo se hacía más cuesta arriba y ayudarme cuando se me presentaba algún problema técnico informático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Infante J. Ataxias. Master en trastornos del movimiento. 6th ed. Viguera; 2017. p. 4-35.
2. Infante J, Berciano J, Zarranz J, Rouco I. Enfermedades degenerativas motoras y cerebelosas. Neurología. 6th ed. Elsevier España; 2018. p. 569-582. ISBN: 978-84-9113-071-0
3. Synofzik M, Puccio H, Mochel F, Schöls L. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. *Neuron*. 2019;101(4):560-583.
4. Bird T. Hereditary Ataxia Overview [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 28 May 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>.
5. Synofzik M, Németh A. Recessive ataxias. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 155. 3rd ed. Elsevier B. V.; 2018. p. 73-85.
6. Fogel B, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *The Lancet Neurology*. 2007;6(3):245-257.
7. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):636-646.
8. Opal P, Y Zoghbi H. Overview of the hereditary ataxias [Internet]. UpToDate. 2017 [cited 28 May 2019]. Available from: <https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/overview-of-the-hereditary-ataxias/print?search=ataxia%20de%20friedreich&source=s%E2%80%A6>
9. Salviati L, Trevisson E, Doimo M, Navas P. Primary Coenzyme Q10 Deficiency [Internet]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2019 Feb 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125198>
10. Opal P, Y Zoghbi H. Friedreich Ataxia [Internet]. UpToDate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/friedreich-ataxia/print?search=ataxia%20de%20friefrich&source=search_result&select%E2%80%A6=
11. Sandi C, Sandi M, Anjomani Virmouni S, Al-Mahdawi S, Pook M. Epigenetic-based therapies for Friedreich ataxia. *Frontiers in Genetics*. 2014;5.
12. Opal P. Ataxia-telangiectasia [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 28 May 2019]. Available from: https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/ataxia-telangiectasia/print?search=ataxia%20de%20friedreich&source=search_result%E2%80%A6
13. Amirifar P, Ranjouri M, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric*

Allergy and Immunology. 2019;30(3):277-288.

14. Schiess N, Zee D, Siddiqui K, Szolics M, El-Hattab A. Novel PNKP mutation in siblings with ataxia-oculomotor apraxia type 4. *Journal of Neurogenetics*. 2017;31(1-2):23-25.
15. Paucar M, Malmgren H, Taylor M, Reynolds J, Svenningsson P, Press R et al. Expanding the ataxia with oculomotor apraxia type 4 phenotype. *Neurology Genetics*. 2016;2(1):e49.
16. Bereznyakova O, Dupré N. Spastic ataxias. *The Cerebellum: Disorders and Treatment*. 2018;:191-203.
17. Gagnon C, Lessard I, Lavoie C, Côté I, St-Gelais R, Mathieu J et al. An exploratory natural history of ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Neurology*. 2018;91(14):e1307-e1311.
18. Storey E. Genetic Cerebellar Ataxias. *Seminars in Neurology*. 2014;34(03):280-292.
19. Hewamadduma C, Hoggard N, O'Malley R, Robinson M, Beauchamp N, Segamogaite R et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with SPG7 mutations. *Neurology Genetics*. 2018;4(6):e279.
20. Pfeffer G, Pyle A, Griffin H, Miller J, Wilson V, Turnbull L et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. 2015;84(11):1174-1176.
21. Minnerop M, Kurzwelly D, Wagner H, Soehn A, Reichbauer J, Tao F et al. Hypomorphic mutations in POLR3A are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia. *Brain*. 2017;140(6):1561-1578.
22. Coarelli G, Brice A, Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Research*. 2018;7:1781.
23. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):786-798.
24. Stumpf J, Saneto R, Copeland W. Clinical and Molecular Features of POLG-Related Mitochondrial Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013;5(4):1-19
25. Koht J, Tallaksen C. Cerebellar ataxia in the eastern and southern parts of Norway. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007;115(s187):76-79.
26. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *neurogenetics*.

2009;11(1):1-12.

27. Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez G, Lombardi S, Tonello S et al. Prevalence of Inherited Ataxias in the Province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology*. 2004;23(6):275-280.
28. Hamza W, Ali Pacha L, Hamadouche T, Muller J, Drouot N, Ferrat F, et al. Molecular and clinical study of a cohort of 110 Algerian patients with autosomal recessive ataxia. *BMC Med Genet*. 2015;16(1):1–12.
29. Rasmussen A, Gómez M, Alonso E, Bidichandani SI. Clinical heterogeneity of recessive ataxia in the Mexican population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(12):1370–2.
30. Zühlke C, Bernard V, Gillessen-Kaesbach G. Investigation of Recessive Ataxia Loci in Patients with Young Age of Onset. *Neuropediatrics*. 2007;38(4):207-209.
31. El Euch-Fayache G, Lalani I, Amouri R, Turki I, Ouahchi K, Hung W et al. Phenotypic Features and Genetic Findings in Sacsin-Related Autosomal Recessive Ataxia in Tunisia. *Archives of Neurology*. 2003;60(7):982.