

Rossi, Malco Damián

Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante: nueva clasificación clínica y desarrollo de una herramienta informática para la orientación y predicción diagnóstica

Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas
Facultad de Ciencias Médicas

Este documento está disponible en la Biblioteca Digital de la Universidad Católica Argentina, repositorio institucional desarrollado por la Biblioteca Central "San Benito Abad". Su objetivo es difundir y preservar la producción intelectual de la Institución.

La Biblioteca posee la autorización del autor para su divulgación en línea.

Cómo citar el documento:

Rossi, MD. Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante : nueva clasificación clínica y desarrollo de una herramienta informática para la orientación y predicción diagnóstica [en línea]. Tesis de Doctorado. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica Argentina ; 2016. Disponible en: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/tesis/ataxias-espinocerebelosas-herencia-autosomica.pdf> [Fecha de consulta:.....]



Pontificia Universidad Católica Argentina

“Santa María de los Buenos Aires”

Facultad de Ciencias Médicas

Tesis DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**Ataxias espinocerebelosas de herencia
autosómica dominante: nueva clasificación
clínica y desarrollo de una herramienta
informática para la orientación y predicción
diagnostica**

Autor

Malco Damián Rossi

Director de Tesis

Prof. Dr. Marcelo Merello

Director de Tesis Asociado

Dr. Santiago Pérez Lloret

Lugar de trabajo

Sección de Movimientos Anormales, Departamento de Neurociencias,
Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia

– FLENI -

2016

CONTENIDOS

Agradecimientos	4
Abreviaturas	6
Resumen	8
Abstract	10
1. Introducción	12
1.1. Ataxia	12
1.2. Clasificación de las ataxias.....	12
1.3. Ataxias espinocerebelosas (SCA).....	13
1.3.1. Clasificación genética.....	13
1.3.2. Epidemiología.....	22
1.3.3. Fisiopatología.....	23
1.3.4. Características demográficas.....	26
1.3.5. Características clínicas.....	27
1.3.6. Diagnóstico	33
1.3.6.1. Genético molecular.....	33
1.3.6.2. Neuroimagenes	35
1.3.6.3. Anatomía patológica.....	37
1.4. Clasificación clínica actual y necesidad de actualizarla.....	37
1.5. Herramientas informáticas en medicina: desarrollo en SCA.....	41
2. Fundamento de la elección del tema	43
3. Hipótesis	45
4. Objetivos	46
5. Materiales y Métodos	48
5.1. Tipo de estudio.....	48
5.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	48
5.3. Selección de publicaciones.....	49
5.4. Extracción de datos y variables a evaluar.....	50
5.5. Análisis estadístico.....	52
5.6. Aspectos éticos del estudio.....	53

6. Resultados	54
6.1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.....	54
6.2. Datos demográficos.....	55
6.3. Características clínicas de las ataxias espinocerebelosas.....	59
6.3.1. Al inicio de la enfermedad.....	59
6.3.2. Durante la evolución de la enfermedad.....	62
6.3.3. Presencia de otros tipos de movimientos anormales.....	69
6.3.4. Algoritmos según la manifestación clínica principal.....	80
6.3.5. Nueva clasificación clínica propuesta.....	87
6.4. Herramienta informática para orientación y predicción genética.....	89
6.4.1. Algoritmo.....	89
6.4.2. AtaxiApp 2.0.....	93
6.4.3. Simulación de la aplicación con datos propios de pacientes.....	101
7. Discusión	109
7.1. Limitaciones del estudio.....	116
8. Conclusiones	119
9. Apéndices	122
9.1. Principales causas de ataxia.....	122
9.2. Procedimiento de la declaración PRISMA.....	128
9.3. Detalle de la estrategia de búsqueda bibliográfica.....	129
9.4. Proporciones de las principales manifestaciones clínicas.....	133
9.5. Descripción individualizada de los subtipos genéticos.....	135
9.6. Neuroimágenes	147
9.7. Anatomía patológica.....	149
10. Referencias bibliográficas	151

Agradecimientos.

A mi Director de Tesis y mentor, el Prof. Dr. Marcelo Merello, cuya creatividad es fuente de inspiración. Su pragmatismo y guía hicieron posible este proyecto. A él le agradezco profundamente haber confiado en mí desde mis comienzos y su apoyo diario.

A mi Director de Tesis Asociado, el Dr. Santiago Pérez Lloret, quien con su gran paciencia me ha guiado en mis primeros pasos como investigador y me ha brindado numerosas herramientas. A él le estoy sumamente agradecido.

A Daniel Cerquetti, cuya dedicación y consejos fueron aspectos clave para el desarrollo de este estudio y para mi labor diaria. Intento continuamente lograr contagiarme de su humildad, alegría y optimismo.

A Leila Doldan y Patricio Millar, por la importante asistencia en las distintas etapas de este estudio, por estar siempre disponibles y con buena predisposición.

A Federico Nanni y Marcelo Risk, por su apoyo en desarrollar la herramienta informática en formato de aplicación móvil, que le dio un salto de calidad al trabajo.

A mis demás compañeros de trabajo en el servicio de Movimientos Anormales, Lucia, Miguel, Alex, Cinthia, Lucas, Marcela, el Dr. Cammarota, Adriana y Romina, compartir sus conocimientos, generosidad y tiempo.

Al Dr. Daniel Vigo y al Prof. Dr. Daniel Cardinali, por abrirme las puertas para realizar esta tesis de Doctorado y por brindarme sus conocimientos científicos.

A las bibliotecarias de FLENI, Floriana, Gabriela y Lucina, por su trabajo incansable en encontrar numerosos artículos científicos de difícil acceso en diferentes bases de datos.

A mi familia, en especial a mis padres, hermanos y mi mujer, que me brindaron su apoyo incondicional y aliento permanente durante todo este tiempo.

Por último, deseo que este trabajo pueda contribuir a facilitar el diagnóstico en la práctica clínica diaria de los pacientes con ataxia espino-cerebelosa.

Distintas partes de esta tesis de doctorado han sido comunicadas parcialmente en las siguientes publicaciones y reuniones científicas:

Publicaciones:

- Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, Cerquetti D, Balej J, Millar P, Hawkes M, Cammarota A, Merello M. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):607-615.
- Movement Disorders in autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review. Rossi M, Perez-Lloret S, Cerquetti D, Merello M. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(3):156-160.
- Manifestaciones clínicas de las ataxias espinocerebelosas: actualización de la literatura. Rossi M, Merello M. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiquiatr*. 2015;31:1-14 (Español)
- Ataxia: un abordaje diagnóstico práctico. Rossi M, Merello M. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiquiatr*. 2015;36:1-6 (Español).

Congresos:

- Spinocerebellar Ataxias: A Systematic Review. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, Hawkes M, Millar P, Cerquetti D, Balej J, Cammarota A, Merello M. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2013.
- Spinocerebellar Ataxias: A Systematic Review. Rossi M, Doldan L, Perez-Lloret S, Hawkes M, Millar P, Cerquetti D, Balej J, Cammarota A, Merello M. American Academy of Neurology 65th Annual Meeting, 2013.
- Ataxias Espinocerebelosas: revisión sistemática. Rossi M, Doldan L, Perez-Lloret S, Hawkes M, Millar P, Cammarota A, Merello M. Congreso Argentino de Neurología, 2012.
- Determinación automatizada del subtipo de ataxia espinocerebelosa: una nueva herramienta médica. Balej J, Rossi M, Cerquetti D, Merello M. Congreso Argentino de Neurología, 2012.
- Revisión sistemática de fenomenología, prevalencia y correlatos clínicos de los movimientos anormales asociados a ataxias espinocerebelosas hereditarias. Rossi M, Doldan L, Perez-Lloret S, Cammarota A, Merello M. Congreso Argentino de Neurología, 2012.

Abreviaturas*.

ADCA: ataxia de herencia autosómica dominante.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ANOVA: análisis de la varianza.

AOA: ataxia con apraxia oculomotora.

ARCA: ataxia de herencia autosómica recesiva.

ARN: ácido ribonucleico.

ARSACS: ataxia neuromuscular autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay.

ARSAL: ataxia espástica autosómica recesiva con leucoencefalopatía.

CAG: citosina-adenina-guanina.

CAMOS: ataxia cerebelosa, retraso mental, atrofia óptica y anomalías de la piel.

CI: intervalo de confianza.

CTG: citosina - timina – guanina.

DRPLA: atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana.

EBV: virus de Epstein-Barr.

EFNS: European Federation of Neurological Societies.

EMQN: European Molecular Quality Genetics Network.

EMBASE: Excerpta Medica dataBASE.

ENS: European Neurological Society.

FXTAS: síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil.

GAD: descarboxilasa del ácido glutámico.

HGNC: HUGO -Human Genome Organization- Gene Nomenclature Committee.

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale.

IBZM: iodobenzamida.

IOSCA: ataxia espinocerebelosa de inicio en la infancia.

KSS: síndrome de Kearns-Sayre.

LILACS: Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud.

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas.

MeSH: Encabezados de Temas Médicos.

MILS: síndrome de Leigh con herencia maternal.
MSA-C: atrofia multisistémica tipo cerebelosa.
NARP: síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa.
NE: no especificado.
NMDA: N-metil D-Aspartato.
NORD: National Organization for Rare Disorders.
OECD: Organization for Economic Co-operation and Development.
OR: odds ratio o razón de posibilidades.
PET: tomografía por emisión de positrones.
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews - Meta-Analyses.
REM: movimientos oculares rápidos.
RMN: resonancia magnética nuclear.
SANDO: neuropatía atáxica sensitiva y oftalmoparesia con disartria.
SARA: Scale for the assessment and rating of ataxia.
SCA: ataxia espinocerebelosa de herencia autosómica dominante.
SCAN: ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal.
SCAR: ataxia espinocerebelosa de herencia autosómica recesiva.
SNC: sistema nervioso central.
SPAX: ataxia espástica.
SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.
TAC: tomografía axial computada.
XLSA/A: anemia sideroblástica con ataxia ligada al cromosoma X.
XML: lenguaje de marcado extensible.

* No se mencionan los nombres completos de las abreviaturas de los genes.

Resumen.

Introducción: Las ataxias espinocerebelosas (SCA) son un grupo de trastornos neurodegenerativos y heterogéneos desde el punto de vista clínico y genético que se caracterizan por la presencia de ataxia progresiva como manifestación clínica principal, asociada en mayor o menor medida de otros signos y síntomas cerebelosos y extracerebelosos. Se clasifican desde el punto de vista genético en diferentes subtipos. Esta clasificación genética, al no incluir información de las manifestaciones clínicas, no es útil en la práctica clínica diaria para orientar el diagnóstico del subtipo genético. Por otro lado, la clasificación clínica propuesta por Harding en el año 1984 ha quedado desactualizada y no fue diseñada de manera rigurosa y sistemática. La determinación del subtipo genético en la práctica clínica diaria y previo a la selección del test genético basándose únicamente en las manifestaciones clínicas del paciente es difícil, debido a varios factores, como la heterogeneidad clínica entre y dentro de las familias de un determinado subtipo genético, la ausencia en algunos casos de antecedentes familiares, la presencia de determinadas manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad en ausencia de ataxia, y el desconocimiento de la frecuencia real de las diversas manifestaciones clínicas asociadas a los subtipos genéticos. Diferencias en la frecuencia de las manifestaciones clínicas podrían tener un rol importante para orientar la sospecha del subtipo genético que podría estar involucrado en un paciente determinado. **Objetivos:** Mejorar y facilitar la predicción del subtipo genético involucrado en pacientes con SCA a través del fenotipo clínico. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre los subtipos genéticos de las SCA y sus manifestaciones clínicas. La búsqueda bibliográfica fue realizada en varias bases de datos electrónicas en octubre de 2011 y actualizada en enero de 2013 e incluyó diversos tipos de publicaciones escritas en seis idiomas diferentes. Se seleccionaron aquellas publicaciones que pudieran contener descripciones,

proporciones o cualquier tipo de información clínica o demográfica de pacientes con SCA confirmada genéticamente. Se extrajeron los datos demográficos, clínicos, de estudios imagenológicos o de anatomía patológica. **Resultados:** De las 1062 publicaciones incluidas, se obtuvieron datos de 12141 pacientes con alguno de los 30 subtipos genéticos de SCA. La ataxia de tronco o de la marcha fue la manifestación clínica más frecuente al inicio y durante la evolución de la enfermedad. La ataxia se presentó comúnmente al inicio y durante la evolución de la enfermedad en la mayoría de los subtipos genéticos en asociación a otros signos y síntomas clínicos. Algunos subtipos genéticos comenzaron más frecuentemente con signos y síntomas extra cerebelosos. Ciertos subtipos genéticos de SCA presentaron algunas manifestaciones clínicas distintivas y/o con una significativa mayor o menor proporción en relación a otros subtipos genéticos. Esto permitió proponer una nueva clasificación clínica de las SCA para su uso en la práctica clínica diaria y crear algoritmos clínicos para facilitar la orientación del subtipo genético según el fenotipo clínico. Además se desarrolló una herramienta informática en formato de aplicación para teléfonos móviles de acceso libre y gratuito para la rápida predicción diagnóstica de los subtipos genéticos más probablemente involucrados según las manifestaciones clínicas de un determinado paciente. **Conclusiones.** A pesar del solapamiento de numerosas manifestaciones clínicas entre los diferentes subtipos genéticos de SCA, existen características clínicas distintivas de ciertos subtipos genéticos que permiten, mediante una nueva clasificación clínica, de algoritmos clínicos y/o de una herramienta informática, orientar o predecir el subtipo genético involucrado en pacientes con SCA a través del fenotipo clínico. En la práctica clínica diaria esto acotará la sospecha diagnóstica de un paciente determinado a un reducido número de subtipos genéticos, lo que podría eventualmente reducir marcadamente la indicación de numerosos estudios genéticos y limitarlos a aquellos subtipos genéticos más probables según el fenotipo clínico.

Abstract.

Introduction. Spinocerebellar ataxias (SCA) are a group of clinically and genetically heterogeneous neurodegenerative disorders, characterized by progressive ataxia, but often associated with a broad spectrum of neurological or other clinical findings. They are genetically classified in several genetic subtypes that are continuously expanding. This genetic classification is not useful in clinical practice to orient genetic subtype diagnosis, as it does not include information regarding clinical features. Harding's clinical classification proposed in 1984 is outdated and was not developed in a rigorous and systematic way. In clinical practice, it is a real challenge to determine the genetic subtype solely on the basis of patient's clinical features, because of several factors, like the clinical heterogeneity within and between different families of a same genetic subtype, the absence in some cases of a family history of ataxia, the presence of certain clinical features at disease onset in the absence of ataxia, and the uncertainty of the real frequency of all clinical features associated to the different genetic subtypes. Differences in the frequency of clinical features might have an important role to orient the suspicion of the genetic subtype involved in a certain patient. **Objectives.** To facilitate genetic subtype prediction through clinical phenotype in patients with SCA.

Methods. A systematic review of the literature was conducted to assess clinical features of the different SCA genetic subtypes. The search was performed in several electronic databases between October 2011 and actualized in January 2013 and included diverse publications types written in six different languages. Publications that potentially could contain clinical data or demographics of patients with genetically confirmed SCA were selected. Data about demographics, clinical features, imagenological studies or anatomical pathology were extracted. **Results.** Information of 12141 patients from 30 SCA genetic subtypes included in 1062 publications was obtained. Gait or truncal ataxia was the most frequent clinical feature at disease onset

and during overall disease course. Ataxia presents commonly in association to other neurological characteristics in the most genetic subtypes. Extra-cerebellar features at disease onset are frequent in some genetic subtypes. Some clinical features were distinctive or had a significantly higher or lower frequency in some genetic subtypes than in others, which allowed us to propose a new clinical classification of SCA that might serve as a practical and didactical approach to orient genetic diagnosis in clinical practice. We also created diagnostic algorithms to facilitate the orientation of the probable genetic subtype involved according to the clinical phenotype and developed a simple informatic tool to simplify the physician the request of genetic testing by offering the information of the most probable genetic subtypes involved in a certain patient by evaluating the clinical phenotype. **Conclusions.** Besides the clinical overlap between the different SCA genetic subtypes, several clinical features are distinctive and allow through a new classification, diagnostic algorithms and an informatics tool, to orientate or predict the most probable genetic subtype involved in SCA patients according to the clinical phenotype. This will narrow the differential diagnosis to a reduced number of genetic subtypes, which in turn will significantly reduce genetic testing to those genetic subtypes most probably involved according to the clinical phenotype.

Introducción.

1.1 Ataxia.

La ataxia (del griego a- que significa "ausencia" o "sin" y taxia- que significa "orden") es una manifestación clínica resultante de la alteración de la coordinación de los movimientos. Es un síntoma común en neurología y puede ser de origen sensitivo, vestibular o cerebeloso. Se entiende por ataxia cerebelosa, a la incoordinación del movimiento debido a disfunción cerebelosa. La ataxia puede ser apendicular o axial y sus principales causas pueden ser congénitas, genéticas o hereditarias y adquiridas o esporádicas. Numerosas enfermedades o entidades presentan ataxia como manifestación clínica principal en asociación con otros signos y síntomas cerebelosos, como por ejemplo disartria, hipotonía, inestabilidad de la marcha, temblor de intención, alteración de los movimientos oculares sacádicos y vértigo. Algunas entidades clínicas presentan ataxia o un síndrome cerebeloso puro, pero la mayoría de ellas evidencian otras manifestaciones clínicas asociadas, como por ejemplo convulsiones, deterioro cognitivo, signos piramidales, movimientos anormales, disautonomía y neuropatía periférica, entre otras¹.

1.2 Clasificación de las ataxias.

Las ataxias pueden clasificarse en: congénitas, adquiridas o esporádicas, de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, mitocondrial o ligada al cromosoma X. Existen más de 200 causas de ataxias². Las principales causas de ataxia se enumeran en las tablas 9.1.1 a 9.1.4 que se muestran en la sección 9.1 (Principales causas de ataxia).

1.3 Ataxias espinocerebelosas.

Las ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante no episódicas (SCA, por sus siglas en inglés) son un grupo de trastornos neurodegenerativos y heterogéneos desde el punto de vista clínico y genético. Se caracterizan por la presencia de ataxia progresiva como manifestación clínica principal, asociado en mayor o menor medida de otros signos y síntomas cerebelosos y extra-cerebelosos³⁻⁵. En los últimos años se han identificado las causas genéticas de muchos subtipos genéticos de SCA, observándose entre las mutaciones más frecuentes mutaciones convencionales y expansión de tripletes o pentanucleótidos repetidos. En algunas SCA no se ha podido identificar aun la mutación genética responsable, pero se han delimitado las regiones cromosómicas que más probablemente podrían estar alteradas. Actualmente las mutaciones en los genes conocidos explican únicamente un 50% a 60% de los casos de SCA³. Es común la afectación de varios miembros en una misma familia, pero también se han descrito casos aislados.

1.3.1 Clasificación genética.

Las ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante no episódicas se pueden clasificar desde el punto de vista genético en diferentes subtipos, es decir, según el gen afectado o la región cromosómica involucrada, en aquellos casos en los que no se ha descubierto aun el gen causante. Se usa la abreviatura SCA seguida por un número y se los ordena en forma creciente de acuerdo al momento temporal en que fueron descubiertas o propuestas.

Últimamente, numerosas publicaciones incluyen también el símbolo genético del HUGO (Human Genome Organization) Gene Nomenclature Committee (HGNC), una entidad mundial que asigna a los genes humanos una nomenclatura estandarizada. La SCA9, la SCA33 y la SCA39 están vacantes, mientras que la SCA24 fue renombrada a SCAR4 e incluida en la clasificación de las ataxias de herencia autosómica recesiva. La DRPLA (atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) fue de las primeras SCA descripta, pero es incluida habitualmente al final del listado de SCA. Actualmente se conocen 35 subtipos genéticos de SCA que se enumeran en la siguiente Tabla y se describen a continuación.

Tabla 1.1. Subtipos genéticos de las ataxias espinocerebelosas (SCA).

Subtipo genético	Subtipo genético
SCA1 (ATXN1)	SCA21 (TMEM240)
SCA2 (ATXN2)	SCA23 (PDYN)
SCA3 – Machado-Joseph (ATXN3)	SCA25 (SCA25)
SCA4 (PLEKHG4)	SCA26 (EEF2)
SCA5 (SPTBN2)	SCA27 (FGF14)
SCA6 (CACNA1A)	SCA28 (AFG3L2) (heterocigotos)
SCA7 (ATXN7)	SCA29 (ITPR1)
SCA8 (ATXN8 – ATXN8OS)	SCA30 (SCA30)
SCA10 (ATXN10)	SCA31 (BEAN1)
SCA11 (TTBK2)	SCA32 (SCA32)
SCA12 (PPP2R2B)	SCA34 (ELOVL4)
SCA13 (KCNC3)	SCA35 (TGM6)
SCA14 (PRKCG)	SCA36 (NOP56)
SCA15-16 (ITPR1)	SCA37 (SCA37)
SCA17 (TBP)	SCA38 (ELOVL5)
SCA18 (IFRD1)	SCA40 (CCDC88C)
SCA19-22 (KCND3)	DRPLA (Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) (ATN1)
SCA20 (SCA20)	

Entre paréntesis se indica el nombre según el HUGO Gene Nomenclature Committee.

A continuación, se resumen brevemente algunos aspectos genéticos de los diferentes subtipos genéticos de SCA.

SCA1. Se debe a una expansión de repetición de tripletes CAG del gen ATXN1 con localización cromosómica en 6p22.3. La ataxina-1 mutada se agrega y forma inclusiones intranucleares en las células de Purkinje, lo que genera una ganancia tóxica de función. En sucesivas generaciones se puede observar el fenómeno de anticipación, con un elevado número de repetición de tripletes CAG, un inicio a edades más tempranas y manifestaciones clínicas más severas. La penetrancia estimada es del 95%⁶.

SCA2. Conocida también como ataxia de Holguín, por su elevada prevalencia en la provincia de Holguín en Cuba. El gen afectado es ATXN2, con localización cromosómica en 12q24.12 y se debe a la expansión de trinucleótidos repetidos CAG⁷.

SCA3. Conocida también como enfermedad de Machado-Joseph, en referencia a William Machado y Antone Joseph, los casos índices o probandos de las familias originarias de las islas Azores en las que se describió la enfermedad. Es la SCA más común y es causada por una expansión de tripletes CAG repetidos en el gen ATXN3, con localización cromosómica en 14q32.12. Esto lleva a la formación anormal de la proteína ataxina-3, que induce la degeneración de estructuras cerebelosas y extra-cerebelosas mediante la ganancia de función de las inclusiones intranucleares⁸.

SCA4. Es un subtipo genético muy raro que se caracteriza por la presencia de ataxia con neuropatía axonal sensitiva. El gen afectado PLEKHG4 fue mapeado al cromosoma 16q22.1⁹.

SCA5. Es un subtipo genético infrecuente, descrito en pocas familias y de curso lentamente progresivo. Se debe a la afectación del gen SPTBN2, localizado en 11q13.2, que codifica una proteína β -espectrina, que podría ser importante para el normal funcionamiento de proteínas de membrana celular involucradas en la vía de señalización del glutamato. Existen controversias acerca de si el expresidente norteamericano Abraham Lincoln pudiera haber tenido este subtipo genético, debido a su conocida afectación de la marcha y la confirmación genética en 56 de 170 descendientes de linaje paterno^{10, 11}.

SCA6. Es el prototipo de SCA relativamente “pura”, es decir, con ausencia o escasas manifestaciones clínicas extra-cerebelosas en los pacientes afectados. Sin embargo, en los últimos años se han reportado varios casos de SCA6 asociada a manifestaciones clínicas diversas, como por ejemplo parkinsonismo. Si bien hay algunos casos de inicio a edades tempranas, la mayoría de los pacientes presentan los primeros síntomas en la quinta o sexta década de la vida. Se debe a la expansión de tripletes CAG repetidos en el gen CACNA1A, de localización cromosómica 19p13.2 y que interviene en el metabolismo del calcio intracelular¹².

SCA7. Se debe a una expansión de repetición de tripletes CAG del gen ATXN7 con localización cromosómica en 3p14.1. Su característica principal es la retinopatía pigmentaria y atrofia óptica que llevan a una progresiva afectación

de la visión en colores y de la agudeza visual central hasta llegar a la ceguera¹³.

SCA8. Se caracteriza por un curso evolutivo lento y por una penetrancia reducida, por lo que en ocasiones solamente un miembro familiar se ve afectado. Se debe a una expansión de tripletes CTG repetidos de los genes ATXN8 y ATXN8OS, localizados en 13q21¹⁴.

SCA10. Es un subtipo genético que se encuentra más comúnmente en Latinoamérica, principalmente en México, Brasil y Argentina. Se asocia frecuentemente a convulsiones, excepto en Brasil. SCA10 es causada por la expansión de repeticiones del pentanucleótido ATTCT en el intron 9 del gen ATXN10 en 22q13.3^{15, 16}.

SCA11. Subtipo relativamente “puro”, de inicio tardío y evolución lenta, por afectación del gen TTBK2 (15q15.2), involucrado en la fosforilación de la proteína tau¹⁷.

SCA12. Es un subtipo genético raro, identificado inicialmente en pacientes de India, que se caracteriza por iniciar frecuentemente con temblor postural o de intención aislado y preceder al desarrollo de ataxia por varios años, por lo que en ocasiones puede ser diagnosticada erróneamente como temblor esencial. Se debe a la expansión de repeticiones de tripletes CAG en la región no codificante del gen PPP2R2B en 5q32¹⁸.

SCA13. El fenotipo de SCA13, principalmente al comenzar con retraso madurativo, puede en ocasiones asemejarse a muchas ataxias autosómicas

recesivas de inicio en la infancia o en las primeras décadas de la vida. El gen afectado es el KCNC3 localizado en 19q13.33 y tiene una penetrancia alta¹⁹.

SCA14. La presencia de mioclonias (generalmente mioclono axial) orienta a este subtipo genético, aunque muchos pacientes nunca presentaran esta manifestación clínica a lo largo de la evolución de la enfermedad. La mutación que origina este subtipo genético se encuentra en el gen PRKCG localizado en 19q13.42²⁰.

SCA15-16. Es un subtipo genético raro, relativamente “puro” y de curso evolutivo lento, que se debe a la afectación del gen ITPR1 (3p26.1)²¹.

SCA17. Este subtipo genético es uno de los principales diagnósticos diferenciales ante un paciente con corea y/o trastornos psiquiátricos o cognitivos en el que se sospecha enfermedad de Huntington, pero cuyo resultado genético es negativo. En ocasiones también puede simular un parkinsonismo “puro”. El gen alterado es el TBP y provoca la expansión repetida de tripletes CAA/CAG²².

SCA18. Descripta hasta el momento en una sola familia de Estados Unidos, con ascendencia irlandesa. Se caracteriza por ataxia asociada a una neuropatía axonal sensitiva y a pie cavo. El gen alterado es desconocido aun (se presume que sería el IFRD1) y estaría delimitado a la región cromosómica 7q22-q32²³.

SCA19-22. Subtipo genético raro y cuyo gen alterado fue identificado en 2012 y es el KCND3, que codifica un canal de potasio dependiente de voltaje²⁴.

SCA20. Subtipo genético raro, descrito en Australia en una familia de origen étnico anglo-céltico. Presenta como rasgos distintivos una alta frecuencia de temblor o mioclono palatino y disfonía espasmódica asociados a calcificaciones del núcleo dentado en ausencia de dichas calcificaciones en el globo pálido u otros núcleos de los ganglios basales. Se debe a una duplicación genómica en la región cromosómica 11q12.2-11q12.3²⁵.

SCA21. Subtipo genético muy infrecuente, de inicio entre la primera y tercera década de la vida y asociado a parkinsonismo y deterioro cognitivo. El gen causante es el TMEM240. Fue identificado recientemente en el año 2014 y codifica una proteína transmembrana de función aún desconocida²⁶.

SCA23. Descrito en escasos pacientes, es un subtipo genético muy infrecuente. El gen alterado es el PDYN, localizado a nivel cromosómico en 20p13²⁷.

SCA25. Subtipo genético descrito hasta el momento en una única familia de Francia. Se caracteriza por la presencia de neuropatía sensitiva asociada a ataxia. Se desconoce el gen afectado, pero estaría delimitado a la región cromosómica 2p21-p15²⁸.

SCA26. Subtipo genético descrito hasta el momento en una única familia de Estados Unidos con ascendencia noruega. Se caracteriza por presentar un síndrome cerebeloso relativamente puro. El gen afectado fue identificado en 2012 y es el EEF2 en la región cromosómica 19p13.3²⁹.

SCA27. Subtipo genético infrecuente, caracterizado por la presencia de disquinesias orofaciales. El gen alterado es el FGF14 (factor de crecimiento de fibroblastos-14)³⁰.

SCA28. Descrito hasta el momento en Europa, es un subtipo genético infrecuente y caracterizado clínicamente por un síndrome cerebeloso con signos piramidales. El gen mutado es el AFG3L2, de localización cromosómica en 18p11.21³¹.

SCA29. Se caracteriza por no ser progresiva en muchos pacientes o serlo de una forma muy lenta. Se desconoce el gen afectado, pero estaría delimitado a la región cromosómica 3p26³².

SCA30. Subtipo genético raro y al igual que SCA20, fue descrito en Australia en una familia de origen étnico anglo-céltico. De comienzo tardío, se caracteriza clínicamente por un síndrome cerebeloso con signos piramidales. Se desconoce el gen afectado, pero estaría delimitado a la región cromosómica 4q34.3-q35.1³³.

SCA31. Subtipo genético raro, descrito en pacientes de origen asiático. Presenta una frecuencia elevada de hipoacusia. Causado por una inserción de 2.5- to 3.8-kb conteniendo pentanucleótidos TGGAA repetidos en el intron del gen BEAN1, de localización cromosómica en 16q22.1³⁴.

SCA32. Está asociada a deterioro cognitivo y azoospermia con atrofia testicular. Hasta el momento se ha publicado únicamente un resumen a un

congreso en el año 2010 sin descripciones detalladas de las manifestaciones clínicas. El gen afectado estaría localizado a nivel cromosómico 7q32-q33.

SCA34. Fue descrita inicialmente en 1972 en una familia canadiense de ascendencia francesa, pero fue en el año 2014 en el que se identificó la mutación p.L168F (c.504G>C) en el gen responsable de la misma: el ELOVL4 en 6p12.3-q16.1. Otras mutaciones en este gen fueron previamente asociadas con una forma juvenil de degeneración macular (enfermedad de Stargardt tipo 3). La SCA34 se caracteriza por la presencia de ataxia asociada a lesiones cutáneas típicas de eritroqueratodermia variabilis (lesiones eritematosas e hiperqueratosis). Las lesiones cutáneas suelen ser simétricas y más notorias en la infancia, pueden ser minimizadas con lociones hidratantes de la piel y en algunas ocasiones pueden hasta desaparecer con el tiempo³⁵⁻³⁷.

SCA35. Subtipo genético raro descrito hasta el momento únicamente en China. Se debe a la afectación del gen TGM6 que codifica una proteína transglutaminasa-6, de función aún desconocida³⁸.

SCA36. Se caracteriza por la elevada frecuencia de hipoacusia entre los pacientes afectados. El gen defectuoso es el NOP56, localizado en 20p13³⁹.

SCA37. Fue descrita recientemente en el año 2013 en una familia de España. Se caracteriza por presentar ataxia lentamente progresiva asociada a la alteración de los movimientos oculares verticales. Se desconoce el gen alterado, aunque se presume que se encuentra ubicado en la región cromosómica 1p32⁴⁰.

SCA38. Fue descrita recientemente en el año 2014 en familias de Italia. Se debe a una mutación (c.689G>T [p.Gly230Val]) en el gen ELOVL5. Una variante (c.214C>G [p.Leu72Val] fue descrita luego en una familia de Francia en un estudio de tamizaje en 456 pacientes europeos, lo que arroja una frecuencia de SCA38 menor a 1%.

SCA40. Fue descrita recientemente en el año 2014 en una familia de Hong Kong con 5 miembros afectados, de los cuales de 2 se detallaron las manifestaciones clínicas. Se debe a una mutación (c.G1391A (p.R464H) en el gen CCDC88C, que induce apoptosis celular⁴¹.

DRPLA. Es un subtipo genético de SCA más frecuente en pacientes asiáticos, especialmente de Japón. Se debe a la afectación del gen ATN1 que codifica la proteína atrofina-1 y provoca la expansión repetida de tripletes CAG. Se caracteriza principalmente por la presencia de mioclonias, convulsiones y deterioro cognitivo⁴².

1.3.2 Epidemiología.

La prevalencia de las ataxias de herencia autosómica dominante (ADCA o SCA) y de sus subtipos genéticos es difícil de estimar debido a la escasez de estudios epidemiológicos. Se estima que la prevalencia de SCA es de 1-18/100.000 habitantes, variando ampliamente entre etnias, países y continentes³. Aquellas SCA debidas a expansión de tripletes de poliglutamina (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 y DRPLA) son más frecuentes que las que se deben a mutaciones convencionales, reordenamiento de genes u

otros desarreglos genéticos. Las SCA1, SCA2 y SCA3 son los tres subtipos genéticos más prevalentes. La SCA3 es la más prevalente de todas³ y es originaria de Portugal⁴³. La frecuencia de SCA3 es elevada en comparación con otros subtipos genéticos en Brasil (69% de los casos)³, Portugal (58%)⁴³ China (49%)⁴⁴, Japón (26-63%)⁴⁵, Alemania (42%)⁵ y Países Bajos (28%)⁴⁶, siendo comparativamente baja en Canadá (24%)⁴⁷, EEUU (21%)⁴⁸, Francia (20%)³ y rara en Noruega (4%)⁴⁹, India (3%)⁵⁰ e Italia (1%)⁵¹. A la SCA3, le sigue en frecuencia la SCA2, con un efecto fundador en Cuba (40/100.000 habitantes)⁵². En Japón es común la DRPLA, siendo rara en otras partes del mundo³. La SCA10 es más común en Latinoamérica, especialmente en Brasil⁵³, México⁵⁴ y Argentina¹⁶, aunque menos frecuente que las SCA más comunes globalmente como la SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6.

1.3.3 Fisiopatología.

Los diferentes subtipos de SCA se deben a la expansión de tripletes repetidos en regiones codificantes o no codificantes y a mutaciones convencionales. Estas alteraciones genéticas se asocian a diferentes mecanismos fisiopatológicos y que incluyen la afectación de complejas vías moleculares por medio de los cuales los productos del gen mutante causan la enfermedad. Algunos de estos mecanismos involucran, por ejemplo, la regulación de la homeostasis del calcio, la transmisión glutamaterica y las funciones mitocondriales⁵⁵. La siguiente Tabla resume los diferentes mecanismos fisiopatológicos propuestos en los diferentes subtipos genéticos de SCA.

Tabla 1.2. Principales mecanismos fisiopatológicos en las SCA.

Mecanismo fisiopatológico	Expansión de tripletes repetidos en regiones codificantes	Expansión de tripletes repetidos en regiones no codificantes	Mutaciones convencionales
Formación y acumulación de inclusiones nucleares y/o citoplasmáticas	SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17, DRPLA	SCA8	
Alteraciones en el ARN	SCA1, SCA2, SCA7	SCA8, SCA31	
Anormalidades estructurales de la cromatina	SCA7	SCA10	
Disfunción mitocondrial	SCA2, SCA6, SCA7, DRPLA	SCA12	SCA28
Homeostasis del calcio	SCA2, SCA6		SCA5, SCA13, SCA14, SCA15-16, SCA27
Transmisión glutamatergica	SCA1, SCA3, SCA7, SCA17, DRPLA		SCA5
Anormalidades del citoesqueleto y del transporte axonal			SCA5
Fosforilación Tau			SCA11
Disfunción de canales de potasio			SCA13

Adaptado de Durr A³.

Las SCA debidas a repetición de tripletes se manifiestan a partir de un determinado umbral de repeticiones que varía dependiendo del subtipo genético. En líneas generales, a mayor número de repeticiones, mayor es la severidad y la progresión de la enfermedad y en ocasiones más temprano es el inicio de los síntomas³. Las SCA por repetición de tripletes en regiones codificantes y no codificantes pueden causar la enfermedad mediante un mecanismo de ganancia de función toxica, gatillado por la acumulación de transcritos conteniendo la expansión de tripletes repetidos. Es característica la formación de tractos de residuos de glutamina anormalmente largos que

generan una ganancia de función en aquellas SCA por repetición de tripletes (CAG) en regiones codificantes, mientras que en las SCA por repetición de tripletes en regiones no codificantes se pueden producir transcritos de ARN tóxicos conteniendo tripletes ribonucleótidos repetidos⁵⁵⁻⁵⁸. Todo esto induce al anormal plegamiento de las proteínas codificadas por los respectivos genes afectados (ej.: ATXN1, ATXN2, CACNA1A, etc...) y a un déficit en su reciclaje, lo que finalmente lleva a la formación y acumulación de inclusiones nucleares y/o citoplasmáticas, cuyo exacto rol patogénico en la disfunción celular y apoptosis se desconoce aún^{57, 59}. Es también incierta la selectiva vulnerabilidad de las células de Purkinje y otras neuronas cerebelosas y del tronco encefálico⁶⁰.

Un reciente estudio de análisis de expresión genética del exoma completo en 788 muestras de autopsia de cerebro de 101 individuos sanos desde el punto de vista clínico y neuropatológico, identifico algunos genes candidatos para ser estudiados como posibles responsables de algunos subtipos genéticos de SCA⁶¹. Se observó también que aproximadamente un 40% de los genes de SCA actualmente conocidos (SPTBN2, CACNA1A, ATXN7, KCNC3, ITPR1, TBP, KCND3, FGF14, NOP56 y ATN1) tienen la mayor expresión en el cerebelo. También se asoció a las células cerebelosas granulares y de Purkinje con algunas SCA y se encontraron 2 posibles módulos de genes: por un lado, aquellos genes involucrados en el sistema ubiquitina-proteasoma y algunos genes de SCA con fenotipo variado (ataxia asociada a otras manifestaciones neurológicas) y por otro lado, aquellos genes importantes para la homeostasis

y las vías de señalización del calcio y algunos genes de SCA con fenotipo relativamente puro. Este estudio tiene relevancia para una mayor comprensión de la fisiopatología de las SCA y el desarrollo de futuros tratamientos.

1.3.4 Características demográficas.

La distribución geográfica de algunas SCA, como por ejemplo SCA1, SCA2 y SCA3 es universal, habiendo sido descritas en todos los continentes, mientras que otras SCA han sido descritas únicamente en familias aisladas de determinados países, como por ejemplo es el caso de SCA30 en Australia. En determinados países e incluso continentes, son más prevalentes determinados subtipos genéticos, tal es el caso de DRPLA en Asia³.

El rango etario de inicio de los síntomas también es muy variado, existiendo casos de inicio durante el primer año de vida y otros de inicio en la novena década de la vida. El promedio de edad de inicio en la mayoría y en las más prevalentes SCA es de 30 años aproximadamente^{3, 4}. En líneas generales, en aquellas SCA por repetición de tripletes expandidos se observa el fenómeno de anticipación genética, que implica el inicio de la enfermedad a edades más tempranas en las sucesivas generaciones de una familia^{3, 62}. En el caso de las SCA, la transmisión paterna suele caracterizarse por este fenómeno de anticipación debido al incremento en el número de divisiones mitóticas que preceden la gametogénesis masculina o a alteraciones en la actividad y concentración de proteínas que reparan el ADN⁶³. En un estudio multicéntrico que incluyó a 1255 pacientes con alguna SCA debida a expansión de tripletes

CAG repetidos (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA7) se confirmó la relación inversa entre el tamaño de la expansión y la edad de inicio de los síntomas en SCA1, SCA3 y SCA6⁶⁴. Sin embargo, tal como se conocía previamente, esta relación explica el 50-70% de la variabilidad por lo que otros factores estarían en juego. El estudio encontró que, excepto para SCA1, la edad de inicio también se vio afectada por otros genes que contienen tripletes CAG: ATXN7 (gen de SCA7) en SCA2; ATXN2 (gen de SCA2), ATN1 (gen de DRPLA) y HTT (huntingtina) en SCA3; ATXN1 (gen de SCA1) and ATXN3 (gen de SCA3) en SCA6; ATXN3 y TBP (gen de SCA17) en SCA7. Esto sugiere que habría relaciones biológicas entre estos genes de tripletes CAG y que esta interacción puede explicar parcialmente la variabilidad en la relación entre el tamaño de la expansión y la edad de inicio.

La duración de la enfermedad es variable entre los diferentes subtipos genéticos, encontrándose casos rápidamente evolutivos y otros de progresión lenta (ej. SCA6). En aquellos subtipos genéticos debidos a expansión de tripletes repetidos, la duración de la enfermedad se relaciona de manera positiva con el número de tripletes repetidos³.

1.3.5 Características clínicas.

Las manifestaciones clínicas de las SCA son muy heterogéneas, existiendo comúnmente una amplia variabilidad clínica entre diferentes familias de una misma SCA e incluso entre los miembros de una misma familia. El curso evolutivo y pronóstico también es variado entre los diferentes subtipos

genéticos de SCA. Las manifestaciones clínicas pueden agruparse según los sistemas afectados y resumirse de la siguiente manera:

- Síndrome cerebeloso: ataxia de tronco, de la marcha y apendicular. La severidad de la ataxia puede ser evaluada con determinadas escalas como ICARS y SARA. Otros síntomas cerebelosos son: disartria, hipotonía, temblor postural o de intención, temblor cefálico, alteración de los movimientos oculares sacádicos, nistagmo, diplopía, oscilopsias, náuseas, vómitos y vértigo.
- Trastornos oculomotores, disminución de la agudeza visual, retinopatía pigmentaria, apraxia oculomotora, atrofia óptica, cataratas, alteraciones pupilares o de los colores, estrabismo, ptosis palpebral, pseudoexoftalmos, coloboma, trastornos deglutorios o del reflejo nauseoso o tusígeno, alteración del olfato, acúfenos, hipoacusia, disfonía o hipofonía, parálisis pseudobulbar y estridor laríngeo.
- Trastornos psiquiátricos: depresión, irritabilidad, agresividad o psicosis.
- Retraso neuromadurativo y deterioro cognitivo.
- Piramidalismo: espasticidad, reflejo plantar extensor, hiperreflexia, signo de Hoffmann, paraparesia espástica y clonus.
- Movimientos anormales: parkinsonismo (rigidez, bradicinesia, temblor de reposo), distonía, corea, disquinesias, mioclonias, mioquimias, tics, síndrome de piernas inquietas, disfonía espasmódica, temblor o mioclono palatino y acatisia.

- Neuromuscular: amiotrofia, debilidad muscular, fasciculaciones, neuropatía periférica con hipo-arreflexia, trastornos sensitivos superficiales y profundos, calambres, foot drop y pie cavo.
- Disautonomía: hipotensión ortostática, trastornos urinarios y disfunción sexual.
- Convulsiones.
- Trastornos del sueño: insomnio, somnolencia diurna y trastorno de la conducta en el sueño REM.
- Dismorfias faciales o corporales, micro o macrocefalia, escoliosis, hiperostosis, osteomas, entre otros.
- Telangiectasias, lesiones cutáneas, xantelasmas, xantomas, ictiosis, lipodistrofia.
- Síntomas constitucionales: fatiga, astenia, pérdida de peso, fiebre, diarrea, baja estatura, pie plano.
- Síntomas gastrointestinales, respiratorios, hematológicos, endocrinológicos, renales, hepáticos, cardiovasculares, entre otros.

La presencia de alguno de estos signos podría en algunos casos orientar el diagnóstico del subtipo genético involucrado. Llegar al diagnóstico etiológico en el caso de un paciente con SCA puede ser una tarea compleja debido a los numerosos posibles diagnósticos diferenciales y la gran variabilidad fenotípica

y genética. El rango de manifestaciones clínicas en un paciente con SCA puede ir desde ataxia aislada o un síndrome cerebeloso incompleto, hasta la afectación de múltiples sistemas neurológicos y generales. Únicamente en casos muy aislados la ataxia puede estar ausente. La presencia de nistagmo, alteración de los movimientos oculares sacádicos, piramidalismo o neuropatía periférica es muy común y en líneas generales, no suelen ser de mucha ayuda para orientar el diagnóstico. En cambio, determinadas manifestaciones clínicas son infrecuentes o distintivas (se sugiere evitar el término “patognomónico”) y son de gran utilidad para acercarnos al diagnóstico etiológico. Ciertas características clínicas a su vez orientan a otras causas de ataxia neurodegenerativas o adquiridas y alejan el diagnóstico de SCA (Tabla 1.7).

Tabla 1.3. Manifestaciones clínicas infrecuentes o distintivas de las ataxias.

Hipoacusia	SCA7, SCA18, SCA31, SCA36 , SPAX3, Ataxia de Friedreich, SCAR3, ataxia por déficit selectivo de vitamina E, IOSCA, Enfermedad de Refsum, Malformación de Dandy Walker, SANDO, MERRF, NARP, KSS
Retinopatía	SCA7 , Trastorno congénito glicosilación tipo 1A - Síndrome de Jaeken, Aceruloplasminemia, Ataxia por déficit selectivo vitamina E, NARP, MILS, Abetalipoproteinemia, Enfermedad de Refsum, Síndrome Kearns-Sayre
Pseudoexoftalmos	SCA1, SCA2, SCA3
Apraxia oculomotora	Ataxia telangiectasia, AOA1, SCAR1 (AOA2), SPAX5, SCAR5 Síndrome de Joubert 1
Parálisis pseudobulbar Parkinsonismo	SCA35 , Xantomatosis cerebrotendinosa SCA2, SCA3, SCA7, SCA17, SCA20, SCA21 , Aceruloplasminemia, FXTAS, NBIA tipo 2
Corea	SCA17, DRPLA , NBIA tipo 2, Aceruloplasminemia, Ataxia de Friedreich Enfermedad de Wilson, Ataxia telangiectasia, AOA1, SCAR1 (AOA2)
Mioclonias	SCA14, SCA20, DRPLA , SPAX5, Ataxia telangiectasia, SCAR4 Xantomatosis cerebrotendinosa, MERRF
Disfonía espasmódica	SCA20
Mioclono palatino	SCA20
Disquinesias orofaciales	SCA27
Telangiectasias	Ataxia telangiectasia
Escoliosis	Ataxia de Friedreich, SCAR1 (AOA2), Ataxia por déficit selectivo vitamina E, Síndrome de Marinesco Sjögren, SPAX3 (ARSAL)
Convulsiones	SCA10, SCA13, SCA17, DRPLA , EA2, SPAX5, Niemann-Pick tipo C, NBIA tipo 2, SCAR9 (Ataxia por déficit de coenzima Q10 – ARCA tipo 2), SCAR12, SCAR13, SCAR15, IOSCA, Malformación de Dandy Walker, Trastorno congénito glicosilación tipo 1A (Síndrome de Jaeken), SANDO, MERRF, NARP, MILS
Hipogonadismo	Síndrome de Marinesco Sjögren, Ataxia telangiectasia, SCAR16, IOSCA
Cataplexia gelastica	Niemann-Pick tipo C
Xantelasmas y xantomas	Ataxia por déficit selectivo vitamina, Xantomatosis cerebrotendinosa
Aniridia	Síndrome de Gillespie

Actualmente se estima que la ataxia de tronco o de la marcha es la manifestación clínica de inicio de la enfermedad más común, estando presente en al menos las dos terceras partes de los pacientes⁶⁵. Otros síntomas cerebelosos o de afectación del tronco encefálico, como por ejemplo diplopía,

disartria y vértigo pueden preceder a la ataxia en el 4% de los casos⁶⁵. La presencia de alteración de los movimientos oculares sacádicos es frecuente en SCA1, SCA2 y SCA3⁶⁶, mientras que el nistagmo es común en SCA6⁶⁷. En SCA1 es frecuente encontrar signos piramidales, mientras que en SCA2 es común observar la presencia de neuropatía periférica⁶⁸. La afectación de la agudeza visual por retinopatía es característica de SCA7⁶⁹.

La ataxia puede agruparse dentro de los movimientos anormales y como tal puede estar asociada a parkinsonismo, distonia, corea, mioclono, síndrome de piernas inquietas, síndrome de persona rígida o acatisia, entre otros^{70, 71}.

Muchos subtipos genéticos pueden presentar alguno de los tres síntomas cardinales del parkinsonismo (bradicinesia, rigidez y temblor de reposo) o todos y asemejarse clínicamente a la enfermedad de Parkinson e incluso responder a levodopa⁷²⁻⁷⁴. En ocasiones el parkinsonismo puede ser la manifestación clínica de inicio y no estar asociado a ataxia, dificultando en estos casos el diagnóstico etiológico. La presencia de atrofia cerebelosa en TAC o RMN de encéfalo y/o la aparición posterior de ataxia pueden facilitar el diagnóstico¹². En SCA2 es particularmente más común la presencia de parkinsonismo en pacientes asiáticos^{75, 76}. La distonia, ya sea focal, segmentaria o generalizada, ha sido descrita en pacientes con diversos subtipos de SCA, pero sería más frecuente en SCA3 y SCA17^{68, 77, 78}. Se han reportado casos de distonia tarea-específica como el calambre del escribiente en SCA6⁷⁹. La corea se encontró particularmente en muchos pacientes con SCA17 y es un diagnóstico diferencial en pacientes con corea que tienen un estudio genético negativo para

la enfermedad de Huntington^{78, 80, 81}. El mioclono ha sido documentado en varios subtipos genéticos, particularmente en SCA2, SCA14 y DRPLA^{20, 82}. Puede ser de origen cortical, del tronco encefálico o espinal y usualmente tiene pobre respuesta a los tratamientos farmacológicos⁸³. Los subtipos genéticos de SCA por repetición de tripletes suelen presentar más síntomas y más severos que aquellas SCA debidas a mutaciones convencionales³. Una excepción podría ser la SCA6, que se debe a la expansión de tripletes CAG repetidos y que se caracteriza por ser oligo-sintomática y tener un curso evolutivo relativamente benigno⁶⁷.

1.3.6 Diagnóstico

1.3.6.1 Genético molecular.

Se conocen los genes afectados en al menos 27 subtipos genéticos de SCA, los cuales podrían por lo tanto estar disponibles comercialmente para análisis. Surge entonces el siguiente interrogante: ¿cuándo debería un paciente con ataxia espinocerebelosa ser evaluado mediante un test genético para los diferentes subtipos genéticos de SCA? Las estrategias de testeo genético necesitan ser adaptadas individualmente basándose en el fenotipo clínico y en la frecuencia estimada de los diferentes subtipos genéticos en una población determinada. Los estudios genéticos debieran ser realizados en laboratorios centralizados que trabajen bajo las prácticas y normas de calidad de la European Molecular Quality Genetics Network (EMQN) y las guías de Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)⁸⁴. El

estudio genético en menores de edad clínicamente afectados debe ser realizado siguiendo precisos lineamientos éticos y legales⁸⁵.

Las sociedades EFNS (European Federation of Neurological Societies) y ENS (European Neurological Society) publicaron en conjunto un consenso para el diagnóstico y tratamiento de las ataxias crónicas del adulto⁸⁶. En relación a las SCA, la recomendación del consenso fue que ante un paciente con ataxia esporádica o con antecedentes familiares compatible con ataxia cerebelosa autosómica dominante, la solicitud inicial de estudios genéticos debería ser orientada a SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17 y también DRPLA en pacientes asiáticos (grado de recomendación B: es recomendable, dado que la evidencia científica sugiere que los beneficios son mayores que los riesgos potenciales. Los médicos deben discutir la solicitud inicial con los pacientes).

En la práctica clínica diaria, cuando la búsqueda dirigida resulta negativa, se puede optar por el testeo genético mediante el uso de los paneles de SCA, disponibles en algunos laboratorios genéticos en la Argentina y en el exterior. A modo de ejemplo, un panel de SCA disponible comercialmente puede incluir a los siguientes subtipos genéticos: SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA11, SCA12, SCA13, SCA14, SCA15-16, SCA17, SCA18, SCA19-22, SCA23, SCA27, SCA28, SCA31, SCA35, SCA36 y DRPLA. La desventaja de este tipo de paneles que incluye muchos subtipos genéticos es su elevado costo y a requerir diferentes análisis genéticos como el de expansión de tripletes y la secuenciación completa de determinados genes. Es

por ello que la selección de los subtipos genéticos más probables según el fenotipo clínico del paciente podría ser una estrategia diagnóstica más costo-efectiva. La limitación actual es la presencia de manifestaciones clínicas que se solapan entre sí entre diferentes subtipos genéticos y a la ausencia de algoritmos o herramientas de predicción que puedan guiar al médico en la solicitud de los estudios genéticos.

El tamizaje de subtipos genéticos de SCA en pacientes con parkinsonismo sin un síndrome cerebeloso no se recomienda, excepto para SCA2 (especialmente en pacientes asiáticos) y SCA17 en familias con parkinsonismo con un patrón de herencia autosómico dominante⁷⁰.

El estudio genético en pacientes adultos asintomáticos en riesgo de desarrollar la enfermedad puede ser realizado únicamente luego de que el paciente probando haya sido estudiado genéticamente y en el contexto de un consejo genético formal con un médico especialista en genética. En estos casos, el estudio genético no es útil para predecir la edad de comienzo, el fenotipo clínico, la severidad de los síntomas o el grado de progresión de la enfermedad. No se recomienda el estudio genético en menores de edad asintomáticos⁸⁷.

1.3.6.2 Neuroimágenes.

Los estudios complementarios principales en neuroimágenes son la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía axial computada (TAC) de encéfalo,

que permite excluir causas estructurales y evaluar potenciales afectaciones del encéfalo. El hallazgo más característico en las ataxias espinocerebelosas es la presencia de atrofia cerebelosa, especialmente del vermis cerebeloso^{3, 88, 89}. La misma puede en ocasiones estar presente en estadios pre-sintomáticos y suele encontrarse desde el inicio de los síntomas, aunque en algunos pacientes puede ser evidente recién luego de algunos años del desarrollo de la enfermedad⁸⁸. La atrofia cerebelosa puede ser la única alteración imagenológica presente, si el cuadro clínico es relativamente “puro”, es decir, en ausencia o mínimas manifestaciones clínicas más allá del síndrome cerebeloso⁹⁰. En cambio, la presencia de numerosos signos y síntomas neurológicos, con afectación de diversos sistemas, generalmente se asocia a la presencia de atrofia cerebelosa y también del tronco encefálico (principalmente la protuberancia, aunque en ocasiones puede incluso extenderse hasta a la medula espinal cervical), ganglios basales y atrofia del cerebro⁹¹. Si bien se ha observado que la SCA2 presenta usualmente mayor severidad de atrofia en cerebelo y tronco encefálico en comparación con SCA1 y SCA3⁹², se considera que no existe un patrón específico de atrofia que diferencia a los diferentes subtipos genéticos de SCA entre sí^{88, 89}. Algunos pacientes con ataxias espinocerebelosas pueden presentar también lesiones de sustancia blanca supratentoriales y en tronco encefálico o depósitos de minerales en ganglios basales y en otras³. Por ejemplo, la presencia de calcificaciones en el núcleo dentado es características de la SCA20 y no de otros subtipos genéticos de SCA pero también puede encontrarse en otras causas de ataxia, como la enfermedad de Fahr^{25, 93}.

1.3.6.3 Anatomía patológica.

La atrofia cerebelosa y de tronco encefálico observada en RMN es indicativa de los hallazgos observados en las muestras de anatomía patológica de pacientes con ataxia espinocerebelosa⁵⁷. También es común de observar lesiones de sustancia blanca a nivel supratentorial o en el tronco encefálico⁵⁷. A la microscopia, es característico observar la pérdida de células de Purkinje y en menor medida de células granulosas en el cerebelo con astrogliosis reactiva, presencia de “torpedos” (axones anormales de células de Purkinje supervivientes) y degeneración de núcleos del tronco encefálico (especialmente pontinos) y de las olivas inferiores^{94, 95}. En aquellas SCA debidas a expansión de tripletes repetidos es común la formación de inclusiones intranucleares y citoplasmáticas⁹⁵. En algunos casos, se han demostrado la presencia de ovillos neurofibrilares y depósitos de proteína tau⁹⁶. En las SCA por repetición de tripletes, en las que las manifestaciones clínicas suelen ser muy diversas y afectar diferentes sistemas, la pérdida neuronal y de otros tipos celulares no suele limitarse al cerebelo y/o tronco encefálico, sino también abarcar la medula espinal cervical, los ganglios basales y la corteza cerebral⁹⁷. En cambio, en aquellas SCA debidas a mutaciones puntuales, la atrofia suele limitarse al cerebelo³.

1.4 Clasificación clínica actual y necesidad de actualizarla.

La clasificación genética enumera a todos los subtipos genéticos según un orden creciente de reporte en la literatura médica, pero no incluye información de las características clínicas. La clasificación de A. Harding, basada en el

fenotipo fue publicada en el año 1984⁹⁸, previo a la identificación genética de SCA1, cuyo gen fue descubierto en el año 1993⁹⁹ y por lo tanto denominaba a las SCA como ADCA (ataxias cerebelosas autosómicas dominantes). Esta clasificación clínica se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 1.4. Clasificación clínica de Harding.

ADCA o SCA	Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA) o SCA con:
ADCA tipo I.	Oftalmoplegia, atrofia óptica, demencia, signos extrapiramidales (incluida la enfermedad de Machado Joseph)
ADCA tipo II.	Retinopatía pigmentaria con o sin oftalmoplegia o signos extrapiramidales
ADCA tipo III.	Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes “puras”, con inicio luego de los 50 años.

Adaptado de Harding AE (1993)¹⁰⁰.

Según esta clasificación clínica, algunos subtipos genéticos como SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA8, SCA12 y DRPLA, entre otros, podrían corresponder a la categoría I, la cual agruparía a todos los subtipos genéticos que presentan un fenotipo clínico amplio con afectación de múltiples sistemas. Los subtipos genéticos que presentan un síndrome cerebeloso en asociación con deterioro cognitivo, oftalmoplegia, signos piramidales o extrapiramidales, convulsiones, neuropatía periférica o disautonomía, entre otros, corresponderían a esta categoría. La SCA7 es el único subtipo genético que podría corresponder a la categoría II, mientras que los subtipos genéticos relativamente “puros”, es decir, que presentan casi exclusivamente un

síndrome cerebeloso aislado, pertenecerían a la categoría III, como por ejemplo SCA5, SCA6, SCA 11, SCA31, entre otros.

Esta clasificación clínica puede ser un abordaje práctico y didáctico para orientar el diagnóstico del subtipo genético a través de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, dicha clasificación ha quedado desactualizada dado que fue realizada hace más de 30 años en base a la información clínica de una serie reducida de pacientes sin confirmación genética y previamente a la descripción y reporte de los más de 30 subtipos genéticos actuales. Además, esta clasificación clínica separa en una categoría diferente a aquellos pacientes con retinopatía, por ser aparentemente esta manifestación clínica un rasgo distintivo y no estar asociado a otros signos y síntomas no cerebelosos. Sin embargo, reportes posteriores mencionan la presencia de retinopatía en pacientes con variada sintomatología clínica no cerebelosa y en otros subtipos genéticos además de SCA7, que es el subtipo genético que típicamente presenta retinopatía¹⁰¹⁻¹⁰³. Cabría entonces la posibilidad de que la retinopatía tenga un peso diagnóstico similar a otras características clínicas no cerebelosas. Por último, la categoría III agrupa a aquellos pacientes con un síndrome cerebeloso relativamente “puro” de comienzo luego de los 50 años, sin trazar una clara línea del significado de “puro”, es decir, sin explicar si determinados signos y síntomas no cerebelosos son aceptados dentro de esta categoría y sin considerar aquellos pacientes que comenzaron con los síntomas antes de dicha edad. Resulta un desafío poder clasificar a los diferentes subtipos genéticos de acuerdo a las manifestaciones clínicas,

teniendo en cuenta la enorme superposición de signos y síntomas dentro y entre los diferentes subtipos genéticos. Estas limitaciones motivan a explorar la posibilidad de actualizar esta clasificación de acuerdo a los conocimientos clínicos y genéticos actuales.

La necesidad de una nueva clasificación clínica se fundamenta además en las limitaciones que tiene la clasificación genética actual. La clasificación genética en subtipos genéticos ordenados en forma creciente puede ser confusa¹⁰⁴. Por ejemplo, la numeración no es continua (los subtipos genéticos SCA9, SCA24, SCA33 y SCA39 están vacantes), existen posibles variantes alélicas (SCA15-16-29 y SCA 19-22) y el subtipo genético DRPLA no tiene asignado un número de SCA. Toda clasificación en medicina puede ser de ayuda para el médico a los fines diagnósticos o terapéuticos, pero no deja de ser en la mayoría de los casos, un ordenamiento arbitrario o subjetivo de, por ejemplo, enfermedades o síntomas. La taxonomía es la teoría y práctica de las clasificaciones. Una clasificación ideal es aquella que contiene ítems independientes entre sí, es completa, práctica y fácilmente comprensible. Esto raramente puede ser logrado en medicina, donde las clasificaciones no logran ser perfectas, pero pueden ser útiles como guía o herramienta para codificar información. Las ataxias adquiridas o heredo degenerativas son un ejemplo claro de los controversial que puede ser en termino de nomenclatura y clasificación.

La ventaja de desarrollar una nueva clasificación clínica actualizada o de algoritmos clínicos diagnósticos o de alguna herramienta electrónica que

podiera facilitar la orientación o predicción de los subtipos genéticos que más probablemente pudieran estar involucrados según el fenotipo clínico, radica en la posibilidad de acotar el estudio genético de un paciente determinado a un limitado número de tests genéticos, evitando así recurrir a numerosos y costosos tests genéticos.

1.5 Herramientas informáticas en medicina: desarrollo en SCA

El uso de las herramientas informáticas en medicina están en constante crecimiento y, particularmente, las aplicaciones para dispositivos móviles se postulan como una de las grandes apuestas para médicos, pacientes y sus familiares¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Una aplicación para dispositivos móviles o “App” (abreviatura de la palabra en inglés «application»), es un programa que se instala en un dispositivo móvil, ya sea tableta digital o teléfono inteligente y cuyo objetivo es facilitar la realización de una tarea determinada o asistir en actividades diarias, siendo el tacto el modo de interacción entre el usuario y la aplicación. En medicina, existen aplicaciones para dispositivos móviles con distintos fines, que se pueden agrupar en distintas categorías, como por ejemplo, hábitos de vida saludables, informativas, diagnóstico y tratamiento, entre otras. Una reciente revisión sistemática encontró 69 aplicaciones para dispositivos móviles orientadas a las neurociencias disponibles al momento de realizar la búsqueda en febrero de 2015¹⁰⁶. Entre ellas, 32 estaban dirigidas a pacientes, 25 a los profesionales sanitarios y 12 aplicaciones tanto para profesionales, como para pacientes.

Hasta el momento, no se ha desarrollado ninguna herramienta informática orientada a las ataxias, y particularmente, a las SCA, con el fin de asistir al médico en la solicitud de los tests genéticos más probables en pacientes con probable SCA, de acuerdo a su fenotipo clínico.

2. Fundamento de la elección del tema.

Las ataxias espinocerebelosas son un grupo de trastornos neurodegenerativos heterogéneos desde el punto de vista clínico y genético. El listado de los subtipos genéticos va aumentando continuamente año tras año. La clasificación genética en subtipos genéticos ordenados en forma creciente puede ser confusa. Por otro lado, la clasificación clínica propuesta por A. Harding en el año 1984⁹⁸, es un abordaje práctico y didáctico para orientar el diagnóstico genético. Sin embargo, dicha clasificación fue realizada en base a la información clínica de una serie reducida de pacientes, algunas manifestaciones clínicas de diferentes subtipos genéticos se superponen entre sí y ha quedado desactualizada luego del reporte en los últimos años de nuevos subtipos genéticos.

La determinación del subtipo genético en la práctica clínica diaria y previo a la selección del test genético basándose únicamente en las manifestaciones clínicas del paciente, es difícil, debido a varios factores, entre ellos, la heterogeneidad clínica entre y dentro de las familias de un determinado subtipo genético, la ausencia en algunos casos de antecedentes familiares, la presencia de determinadas manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad en ausencia de ataxia, y el desconocimiento de la frecuencia real de las diversas manifestaciones clínicas asociadas a los subtipos genéticos de SCA. Además, en algunos subtipos genéticos no se ha podido identificar aun la mutación genética responsable (a excepción de la posible localización cromosómica involucrada) y por lo tanto no existe la posibilidad de solicitar un

test genético para el diagnóstico etiológico. En estos casos, las diferencias en las manifestaciones clínicas podrían tener un rol importante para orientar la sospecha del subtipo genético que podría estar involucrado en un paciente determinado.

Por lo expuesto, es de gran relevancia poder contar con herramientas clínicas, como por ejemplo una clasificación clínica actualizada o algoritmos diagnósticos basados en las principales manifestaciones clínicas, o una herramienta informática previo a la solicitud de los tests genéticos, para reducir o limitar el estudio genético a aquellos subtipos de SCA mas probablemente involucrados en un paciente determinado, de acuerdo a su fenotipo clínico.

3. Hipótesis.

1. Las SCA presentan determinadas manifestaciones clínicas que son distintivas de ciertos subtipos genéticos.
2. Estas características clínicas distintivas permiten orientar o predecir el subtipo genético involucrado en pacientes con SCA a través del fenotipo clínico.
3. La orientación o predicción del subtipo genético según el fenotipo clínico puede ser realizado por medio de una nueva clasificación clínica, algoritmos clínicos y/o una herramienta informática.

4. Objetivos.

Objetivo general.

Mejorar la predicción del subtipo genético involucrado en pacientes con SCA a través del fenotipo clínico.

Objetivos específicos.

1. Caracterizar la frecuencia de las distintas manifestaciones clínicas, incluyendo los movimientos anormales, las características demográficas de los pacientes afectados, las características imagenológicas y la anatomía patológica de cada subtipo genético de las SCA.
2. Establecer si determinadas manifestaciones clínicas son distintivas de ciertos subtipos genéticos de SCA.
3. Proponer una nueva clasificación clínica de las SCA basada en las manifestaciones clínica de inicio y distintivas entre los diferentes subtipos genéticos.
4. Proponer algoritmos clínicos para el diagnóstico clínico de las SCA según la manifestación clínica inicial o el signo principal durante la evolución de la enfermedad.
5. Desarrollar una herramienta informática de acceso libre y gratuito, basada en los datos de frecuencia de manifestaciones clínicas encontrados en la revisión sistemática que permita predecir los subtipos genéticos más

probables en un paciente determinado para orientar al diagnóstico genético molecular.

6. Evaluar el funcionamiento de la herramienta informática con datos clínicos de pacientes evaluados en el servicio de Movimientos Anormales de FLENI.

5. Materiales y métodos.

5.1 Tipo de estudio.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre los subtipos genéticos de las ataxias espinocerebelosas y sus manifestaciones clínicas. La metodología utilizada concuerda con el procedimiento estandarizado para la realización de una revisión sistemática propuesto por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews - Meta-Analyses)¹¹⁰, que se describen en la sección 9.2 (Procedimiento de la declaración PRISMA).

5.2 Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Una búsqueda bibliográfica exhaustiva y estructurada fue realizada por dos investigadores (Malco Rossi y Leila Doldan) independientes entre sí y que trabajaron de forma enmascarada. Se contó con la asistencia del equipo de bibliotecarias de la Biblioteca del Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI). La búsqueda bibliográfica fue realizada en octubre de 2011 y actualizada en enero de 2013. El detalle completo de los términos y límites de la búsqueda se describen en la sección 9.3 (Detalle de la búsqueda bibliográfica). Las siguientes bases de datos electrónicas fueron utilizadas: MEDLINE, EMBASE, MD-Consult, LILACS, Global Health, Orphanet, y NORD. Se exploró en ellas la presencia de artículos originales, notas clínicas, reportes de casos o serie de casos, cartas al editor, resúmenes a congresos, revisiones sistemáticas o no sistemáticas, meta-análisis y cualquier tipo de publicación científica que pudiera contener descripciones, proporciones o cualquier tipo de información clínica o demográfica de pacientes con ataxia espinocerebelosa.

Algunos autores de las publicaciones fueron contactados en caso de no poder obtener acceso a alguna publicación, o cuando surgieran dudas respecto a la información clínica, o para identificar “literatura gris” o no convencional, es decir, cualquier tipo de publicación no difundida por los canales ordinarios de publicación medica científica, como por ejemplo tesis de doctorado. Los listados de referencias o citas bibliográficas de cada publicación científica fueron revisados con el fin de identificar publicaciones potencialmente relevantes que no hayan sido detectadas durante el proceso de búsqueda estructurada. Si bien las primeras confirmaciones genéticas de los pacientes con ataxia espinocerebelosa fueron realizadas en la década de los noventa, para el proceso de búsqueda bibliográfica no se aplicaron restricciones de tiempo, es decir, que se incluyeron todas las publicaciones posibles sobre las ataxias espinocerebelosas, independientemente del año en que hayan sido publicadas. El motivo de esta amplia inclusión de publicaciones se debe a que ciertos autores describieron clínicamente y reportaron a pacientes, previo a su confirmación genética, la cual fuera mencionada en publicaciones posteriores por los mismos autores. Por lo tanto, los datos de algún paciente descrito por ejemplo en el año 1980 (previo a los estudios genéticos) fueron incluidos en el análisis si en una publicación posterior se confirmó en dicho paciente el diagnóstico del subtipo genético (ej.: SCA1). La búsqueda incluyo a todas las publicaciones en los idiomas inglés, español, alemán, francés, italiano y portugués.

5.3 Selección de publicaciones.

Se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para la selección de aquellas que tuvieran información clínica o demográfica de pacientes con ataxia espinocerebelosa. Aquellas publicaciones que no contenían un resumen, se seleccionaron igualmente para revisión del texto completo. Todas las publicaciones seleccionadas fueron incluidas en una base de datos, en la que se consignó para cada publicación el título, el primer autor, la revista científica y el año de publicación.

5.4 Extracción de datos y variables a evaluar.

El texto completo de las publicaciones seleccionadas fue utilizado para la extracción de la información. Todos los datos demográficos, clínicos, de estudios imagenológicos o de anatomía patológica fueron recopilados. Se extrajeron los datos del número de pacientes con determinados síntomas. Se incluyeron todos los pacientes con ataxia espinocerebelosa confirmada genéticamente que tuvieran datos demográficos o la descripción de las manifestaciones clínicas. Para el sub-análisis de los movimientos anormales asociados a ataxia, se extrajeron, cuando fuera posible dependiendo la información ofrecida por las publicaciones, los datos individualizados de cada paciente. Se extrajeron a una base de datos los siguientes aspectos demográficos: género, edad, etnicidad o nacionalidad, edad de inicio de los síntomas, edad al último examen físico, duración de la enfermedad y edad de fallecimiento. Se extrajeron todos los datos clínicos descriptos en cada publicación y ordenados según los sistemas afectados, incluyendo el síndrome

cerebeloso, los trastornos oculomotores, psiquiátricos o cognitivos, el desarrollo neuromadurativo, la presencia de piramidalismo, disautonomía, convulsiones, movimientos anormales, signos o síntomas neuromusculares, trastornos del sueño, dismorfias faciales o corporales, afectación de la piel, tejidos blandos, síntomas constitucionales, gastrointestinales, respiratorios, hematológicos, endocrinológicos, renales, hepáticos, cardiovasculares y cualquier otra manifestación clínica. La ausencia de determinadas manifestaciones clínicas se incluyó en una base de datos únicamente cuando la ausencia de las mismas haya sido explícitamente mencionada en las publicaciones. Se unificaron diferentes términos que hacían referencia a la misma manifestación clínica y podían considerarse sinónimos, como por ejemplo: ataxia apendicular, ataxia de miembros, disimetría, adiadococinesia o incoordinación apendicular. Se extrajeron datos de estudios complementarios, como por ejemplo TAC y RMN, de los que se consignó la presencia de atrofia, lesiones de sustancia blanca u cualquier otra anomalía descrita. Del mismo modo se obtuvo información de la anatomía patológica en aquellos casos que estuviera disponible.

Se excluyeron aquellos pacientes sin confirmación genética o los pacientes duplicados (en dicho caso se incluyeron los pacientes con descripción clínica más detallada o publicación más reciente). Además fueron excluidos aquellos casos raros que presentaban dos mutaciones genéticas diferentes o la presencia simultánea de ataxia espino-cerebelosa con otra enfermedad neurológica, (ej.: esclerosis múltiple) o síntomas neurológicos inducidos por fármacos o tóxicos, en los que los síntomas neurológicos podían superponerse

o no ser claramente atribuidos únicamente a la ataxia espinocerebelosa. Todo desacuerdo entre ambos investigadores fue resuelto de manera conjunta por consenso. El proceso de extracción de datos fue realizado entre noviembre de 2011 y abril de 2013.

Para la simulación del funcionamiento de la herramienta informática, se extrajeron datos clínicos de las historias clínicas de los pacientes con SCA evaluados en el servicio de Movimientos Anormales de FLENI.

5.5 Análisis estadístico.

Los datos descriptivos son presentados como promedio \pm error estándar de la media o proporciones. Las comparaciones entre grupos de variables cuantitativas fueron realizadas mediante ANOVA con corrección de Brown-Forsythe cuando las varianzas no fueron homogéneas. Se realizaron comprobaciones post-hoc mediante pruebas t pareadas al obtener una $p < 0.01$. Se aplicó la prueba Chi-cuadrado con corrección de Yates para analizar variables categóricas. Se realizaron comparaciones pareadas para la prueba Chi-cuadrado al obtener una $p < 0.01$. Se utilizó el análisis multivariado de regresión logística para evaluar la relación entre determinadas variables categóricas (manifestaciones clínicas) en función de otras variables independientes o predictoras. La tasa de error alfa (es decir, la probabilidad de obtener “falsos positivos”) para todo el conjunto de las comparaciones estadísticas se mantuvo en 0.05 utilizando el procedimiento de reducción de pasos de Holms¹¹¹. Para evaluar la posible falta de potencia en las

comparaciones estadísticas (es decir, la probabilidad de obtener “falsos negativos”) se calculó el tamaño muestral necesario para detectar diferencias en la prevalencia de las manifestaciones clínicas entre los subtipos genéticos de SCA, utilizando los procedimientos habituales¹¹². La potencia en la comparación de la frecuencia de una manifestación clínica entre los subtipos de SCA fue considerada insuficiente cuando el tamaño muestral mínimo calculado resultó ser menor que la cantidad de observaciones recolectadas de la bibliografía. Del mismo modo fueron excluidas de los análisis subsiguientes todas aquellas manifestaciones clínicas descritas en menos de dos publicaciones por diferentes autores o grupos de trabajos. La versión 20 del paquete estadístico IBM SPSS (Chicago, IL, USA) fue utilizada para realizar los análisis estadísticos.

5.6 Aspectos éticos.

Por ser una revisión sistemática de la literatura, no fue necesario obtener consentimiento informado de pacientes. Para la extracción de los datos clínicos de los pacientes evaluados en el servicio de Movimientos Anormales se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigaciones Biomédicas de FLENI (protocolo Ref. 12/15). Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. No se recibió ningún financiamiento para la realización del presente estudio.

6. Resultados.

6.1 Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

A continuación se ilustra el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

Figura 6.1.



Figura 6.1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios (Rossi et al⁴)

De las 1062 publicaciones incluidas, se obtuvieron datos de 12 141 pacientes con SCA confirmados genéticamente. El listado completo de las publicaciones incluidas para extracción de datos se encuentra disponible en formato digital por razones de tamaño. Se puede acceder al mismo mediante el siguiente link: <https://drive.google.com/open?id=0B58bBGalrtPuPTGA27VzMros>

No se encontraron datos clínicos o no habían sido descritos al momento de realizar la revisión sistemática los siguientes subtipos genéticos: SCA32, SCA34, SCA35, SCA37, SCA38 y SCA40. Las 110 publicaciones no obtenidas corresponden a los subtipos genéticos SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, SCA10 y DRPLA. El número de pacientes con datos clínicos para cada uno de los 30 subtipos genéticos de SCA se muestran a continuación:

Tabla 6.1. Número de pacientes incluidos según el subtipo genético.

Subtipo genético	n	n	n
SCA1 (ATXN1)	1306	SCA12 (PPP2R2B)	120
SCA2 (ATXN2)	3194	SCA13 (KCNC3)	43
SCA3 (ATXN3)	3843	SCA14 (PRKCG)	137
SCA4 (PLEKHG4)	34	SCA15-16 (ITPR1)	68
SCA5 (SPTBN2)	31	SCA17 (TBP)	188
SCA6 (CACNA1A)	1374	SCA18 (IFRD1)	7
SCA7 (ATXN7)	539	SCA19-22 (KCND3)	19
SCA8 (ATXN8-ATXN8OS)	194	SCA20 (SCA20)	14
SCA10 (ATXN10)	140	SCA21 (TMEM240)	16
SCA11 (TTBK2)	24	SCA23 (PDYN)	10
		SCA25 (SCA25)	6
		SCA26 (EEF2)	15
		SCA27 (FGF14)	19
		SCA28 (AFG3L2)	43
		SCA29 (ITPR1)	27
		SCA30 (SCA30)	6
		SCA31 (BEAN1)	307
		SCA35 (TGM6)	15
		SCA36 (NOP56)	83
		DRPLA (ATN1)	319

6.2 Datos demográficos.

Genero.

No se encontraron diferencias en la frecuencia de hombres (52%) y mujeres (48%) con SCA. Si bien en algunos subtipos genéticos con un reducido número de pacientes reportados la frecuencia de hombres y de mujeres puede haber sido notoriamente diferente (ej. 72% de mujeres en SCA13), esto no se observó en aquellas SCA con un elevado número de pacientes descritos (más

de 1000), como por ejemplo SCA1 (56% de hombres), SCA2 (52% de hombres), SCA3 (50% de hombres) y SCA6 (52% de hombres).

Edades de inicio de los síntomas y al momento del último examen físico.

La edad promedio \pm SEM de inicio de los síntomas fue de 37.4 ± 0.1 años; la edad al momento del último examen físico fue de 49.1 ± 0.2 años y la latencia entre ambas edades fue de 11.1 ± 0.1 años. La siguiente figura muestra los promedios de estas variables de edades para cada subtipo genético de SCA.

Figura 6.2.

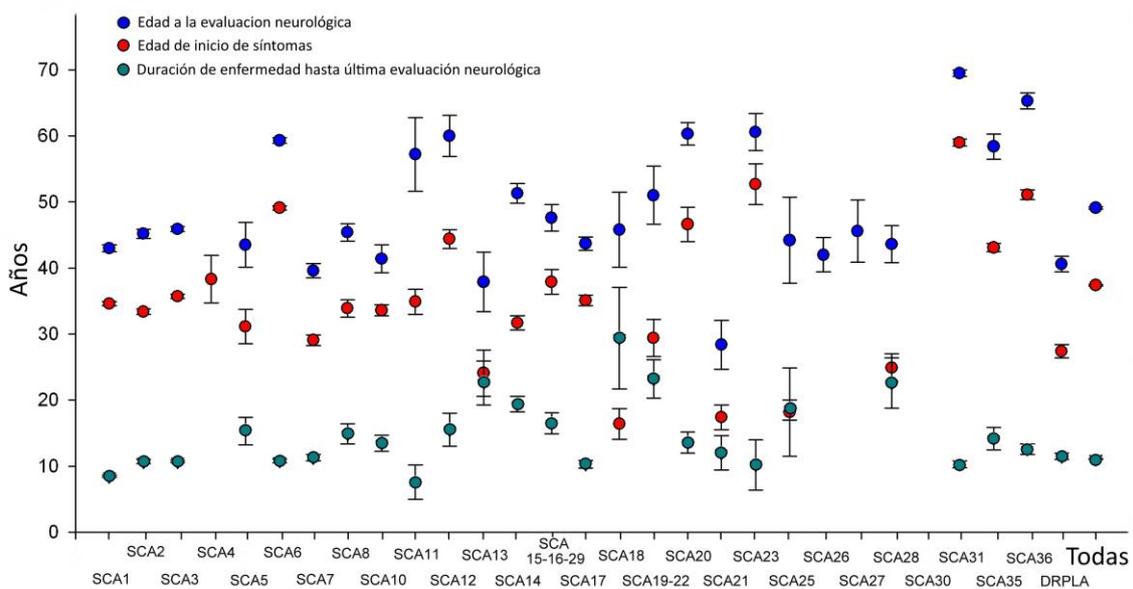


Figura 6.2. Edades de inicio, de evaluación y la latencia entre ambas edades. Algunos datos de SCA4, SCA26, SCA27 y SCA30 no fueron posibles de ser calculados por falta de información en las respectivas publicaciones (Rossi et al⁴).

La edad mínima de inicio de los síntomas fue desde el momento del nacimiento, lo cual fue observado en SCA2, SCA5, SCA6, SCA7, SCA8, SCA13, SCA27 y DRPLA. La edad máxima de inicio de los síntomas fue de 86 años en un paciente con SCA2.

Edades de fallecimiento y duración de enfermedad.

El promedio de edad al momento de la muerte fue de 51.8 ± 0.9 años en los 417 pacientes de los cuales se pudieron obtener datos. La duración de enfermedad en estos pacientes fue de 17 ± 0.6 años.

Antecedentes familiares.

El 99.1% de los pacientes reportados tenían antecedentes familiares de SCA.

Distribución geográfica.

La frecuencia y la distribución geográfica de las publicaciones incluidas se muestran en la siguiente figura:

Figura 6.3.

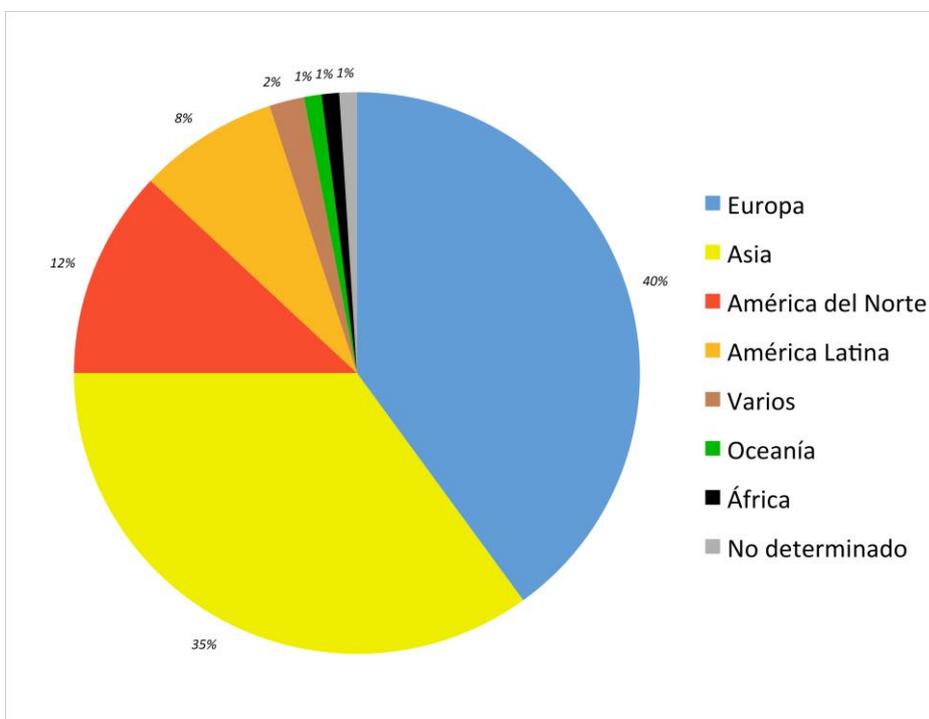


Figura 6.3. Distribución geográfica de las publicaciones (Rossi et al⁴).

Vale remarcar que esta frecuencia y distribución geográfica de las publicaciones incluidas no refleja de manera exacta la prevalencia de las SCA

en las diferentes regiones, sino que más bien identifica un sesgo de publicación. Al revisar las publicaciones fue común encontrar la falta de información específica respecto al país de origen de los pacientes por lo que cual este tipo de datos no fue recabado. La siguiente tabla detalla la frecuencia de publicaciones para cada SCA según las distintas regiones.

Tabla 6.2. Frecuencia de publicaciones para cada SCA por regiones.

Subtipo genético	Regiones					
	<i>Europa</i>	<i>Asia</i>	<i>América del Norte</i>	<i>América Latina</i>	<i>Oceanía</i>	<i>África</i>
SCA1 (ATXN1)	44%	34%	13%	2%	1%	3%
SCA2 (ATXN2)	49%	24%	12%	12%	1%	2%
SCA3 (ATXN3)	31%	38%	11%	10%	1%	2%
SCA4 (PLEKHG4)	50%		50%			
SCA5 (SPTBN2)	33%		67%			
SCA6 (CACNA1A)	33%	48%	15%	2%		1%
SCA7 (ATXN7)	44%	20%	11%	14%	1%	6%
SCA8 (ATXN8 – ATXN8OS)	47%	14%	28%	3%		
SCA10 (ATXN10)			8%	92%		
SCA11 (TTBK2)	67%	33%				
SCA12 (PPP2R2B)	14%	71%	14%			
SCA13 (KCNC3)	40%	40%	20%			
SCA14 (PRKCG)	68%	20%	4%	4%	4%	
SCA15-16 (ITPR1)	50%	40%			10%	
SCA17 (TBP)	65%	25%	8%	2%		
SCA18 (IFRD1)			100%			
SCA19-22 (KCND3)	50%	50%				
SCA20 (SCA20)					100%	
SCA21 (TMEM240)	100%					
SCA23 (PDYN)	67%	33%				
SCA25 (SCA25)	100%					
SCA26 (EEF2)			100%			
SCA27 (FGF14)	60%	40%				
SCA28 (AFG3L2)	100%					
SCA29 (ITPR1)			67%		33%	
SCA30 (SCA30)					100%	

SCA31 (BEAN1)		100%		
SCA35 (TGM6)		100%		
SCA36 (NOP56)	25%	75%		
DRPLA (ATN1)	21%	67%	9%	3%

Los porcentajes pueden no alcanzar el 100% por no mostrarse los porcentajes de publicaciones con inclusión de pacientes de diferentes continentes o sin especificarlos.

En nuestro medio, América Latina, se han descrito los subtipos genéticos más frecuentes, como SCA1, SCA2 y SCA3. El subtipo genético SCA10 es el que porcentualmente más frecuentemente ha sido reportado en América Latina, especialmente en México, Brasil y Argentina. El subtipo genético SCA2, si bien tiene una distribución universal, tiene una elevada frecuencia en Cuba.

Ningún dato demográfico permitió diferenciar a los subtipos genéticos entre sí.

6.3 Características clínicas de las ataxias espinocerebelosas

6.3.1 Al inicio de la enfermedad.

Se identificaron 35 características clínicas al inicio de la enfermedad, que fueron reportadas en 3945 pacientes. Los principales resultados obtenidos fueron:

- 1) La ataxia de tronco o de la marcha fue la manifestación clínica más frecuente (68% de los casos), seguido por disartria (14%), mareos o vértigo (8%), diplopía u oscilopsias (7%), afectación de la agudeza visual (7%), convulsiones (5%), temblor de intención o postural (4%), parkinsonismo (4%) y ataxia apendicular (4%).
- 2) La frecuencia total de ataxia fue 84% y de síntomas no relacionados con la ataxia fue 50% (la frecuencia total de manifestaciones clínicas al inicio

fue superior al 100% debido a que muchos pacientes comenzaron con más de un síntoma).

- 3) La SCA3 fue el subtipo genético más heterogéneo al inicio de la enfermedad, presentando 22 diferentes manifestaciones clínicas. En contraparte, las SCA4, SCA18, SCA19-22, SCA21, SCA25, SCA26, SCA28 y SCA30 fueron las más “puras”, comenzando exclusivamente con ataxia, sin otras manifestaciones clínicas asociadas.
- 4) Algunos subtipos genéticos comenzaron más frecuentemente con signos y síntomas extra cerebelosos, como por ejemplo SCA7 con afectación de la agudeza visual (49%), SCA12 y SCA27 con temblor de intención o postural (65% y 74%, respectivamente), SCA13 con retraso madurativo (61%) y DRPLA con convulsiones (33%).
- 5) Algunos subtipos genéticos tuvieron una significativa mayor o menor proporción de determinadas características clínicas en relación a otros subtipos genéticos (Tabla 6.3). Esto significa que determinadas manifestaciones clínicas pueden orientar hacia una mayor sospecha de determinados subtipos genéticos involucrados o, por el contrario, a desestimarlos.

Tabla 6.3. Subtipos genéticos con una significativa mayor o menor proporción de determinadas características clínicas que otros subtipos genéticos al inicio de la enfermedad.

Característica clínica al inicio	n ^a	Subtipos genéticos asociados con una proporción significativamente mayor de cada característica clínica en relación a otros subtipos genéticos ^e	Subtipos genéticos asociados con una proporción significativamente menor de cada característica clínica en relación a otros subtipos genéticos ^e
Ataxia de tronco o de la marcha	2634 (68%)	SCA1; SCA2; SCA6; SCA14; SCA28; SCA31; SCA36	SCA7; SCA11; SCA12; SCA17; SCA27; DRPLA
Disartria	528 (14%)	SCA6; SCA10; SCA20; SCA35	SCA1; SCA2; SCA3; SCA7
Ataxia (no especificada)	498 (16%)	SCA2; SCA4; SCA21; SCA25; SCA26; SCA30	
Diplopía u oscilopsias	315 (7%)	SCA6	SCA7; SCA3
Mareos o vértigo	268 (8%)	SCA6	SCA1; SCA2; SCA3; SCA7
Ataxia apendicular	151 (4%)	SCA6; SCA23; SCA28; SCA36	SCA2; SCA3
Temblor de intención o postural	150 (4%)	SCA8; SCA12; SCA27; SCA15-16	SCA2; SCA3; SCA6
Afectación de la agudeza visual	146 (7%)	SCA7	SCA1; SCA2; SCA6
Parkinsonismo ^b	101 (4%)	SCA17	SCA6
Convulsiones	68 (5%)		
Deterioro cognitivo	53 (2%)	SCA17; DRPLA	SCA2; SCA3
Trastornos psiquiátricos	45 (1%)	SCA17; DRPLA	
Retraso madurativo	42 (2%)	SCA13; SCA29; DRPLA	
Distonia	35 (1%)		
Vómitos	34 (6%)		
Calambres	25 (2%)	SCA2; SCA3	
Dolor	21 (1%)		
Corea-disquinesias	19 (6%)		
Paraparesia espástica	17 (1%)		
Temblor cefálico	13 (1%)		

Mioclono	13 (1%)	SCA14	SCA2
Alteraciones sensitivas	10 (1%)		
Disfagia	8 (0.1%)		
Nistagmo	8 (1%)	SCA5	SCA6
Debilidad muscular	8 (0.01%)		
Disfunción autonómica ^d	6 (0.01%)		
Oftalmoparesia	4 (0.1%)		
Hipoacusia y/o acufenos	4 (0.1%)		
Cefalea	4 (1%)		
Trastornos del sueño ^c	4 (0.1%)		
Espasticidad	2 (0.01%)		
Fasciculaciones	2 (0.01%)		
Fatiga	2 (1%)		
Acatisia	1 (0.01%)		
Piernas inquietas	1 (0.01%)		
Microcefalia	1 (5%)		

^a El n total reportado fue diferente para todas las características clínicas.

^b Parkinsonismo: bradicinesia, rigidez o temblor de reposo.

^c Trastornos del sueño: somnolencia diurna, insomnio y trastorno conductual del sueño REM.

^d Disfunción autonómica: hipotensión ortostática, disfunción sexual o urinaria.

^e Todas con $p < 0.001$.

6.3.2 Durante la evolución de la enfermedad

Se identificaron 121 características clínicas durante la evolución de la enfermedad, de las cuales 62 obtuvieron una potencia estadística suficiente para la comparación de frecuencias entre los diferentes subtipos genéticos. Los principales resultados obtenidos fueron:

1. Algunos subtipos genéticos tuvieron una significativa mayor o menor proporción de determinadas características clínicas en relación a otros

subtipos genéticos (Tablas 6.4 y 6.5). Esto significa que determinadas manifestaciones clínicas pueden orientar hacia una mayor sospecha de determinados subtipos genéticos involucrados o, por el contrario, a desestimarlos. Además, determinadas manifestaciones clínicas se reportaron con una frecuencia similar entre los distintos subtipos genéticos, no pudiendo de esta manera ser útiles para predecir o descartar algún subtipo genético en particular.

2. La ataxia de tronco o de la marcha fue la manifestación clínica más frecuente (97% de los casos), seguido por ataxia apendicular (94%), disartria (90%), alteración de los movimientos oculares sacádicos (69%), nistagmo (56%) y signos piramidales (54%). En la Tabla 6.6 se detalla la frecuencia de las distintas manifestaciones clínicas en los diferentes subtipos genéticos.
3. Los subtipos genéticos SCA1, SCA2 y SCA3 fueron los más heterogéneos durante la evolución de la enfermedad, mientras que SCA4, SCA5, SCA11, SCA18, SCA19-22, SCA20, SCA21, SCA23, SCA25, SCA27, SCA29, SCA30 y SCA35 fueron las más “puras”, presentando escasas manifestaciones clínicas a excepción de la ataxia.

Tabla 6.4. Manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad con una significativa mayor o menor proporción que la frecuencia general en los diferentes subtipos genéticos de SCA.

Subtipo genético	Manifestaciones clínicas significativamente más frecuentes a los esperado estadísticamente	Manifestaciones clínicas significativamente menos frecuentes a los esperado estadísticamente
SCA1 (ATXN1)	Pseudoexoftalmos (23%)‡; Diplopía (16%)‡; Signos piramidales ^a (47-73%)* Alteraciones sensitivas (58%)*	Alteración de los movimientos oculares sacadicos (56%)*; Nistagmo (37%)* Degeneración retiniana (11%)*; Hipo-arreflexia (17%)* Parkinsonismo ^b (6%)*; Distonia (12%)‡; Corea (7%)*; Mioclono (6%)*
SCA2 (ATXN2)	Ataxia apendicular(97%)*; Disartria (95%)*; Temblor de intención o postural (50%)* Hipotonía (52%)‡; Oftalmoparesia (65%)*; Pseudoexoftalmos (18%)*; Diplopía (14%)* Alteración de los movimientos oculares sacadicos (80%)*; Temblor cefálico (43%)* Parkinsonismo ^b (24-39%)*; Mioquimias (29%)‡; Alteraciones psiquiátricas (87%)* Afectación neuromuscular ^c (37-67%)*; Disfunción autonómica ^d (42-70%)*	Nistagmo (13%)* Degeneración retiniana (3%)*; Afectación agudeza visual (23%)* Signos piramidales ^a (11-36%)*; Corea (9%)‡; Distonia (15%)‡ Retraso madurativo (12%)*
SCA3 (ATXN3)	Oftalmoparesia (54%)*; Nistagmo (85%)* Diplopía (66%)*; Pseudoexoftalmos (41%)* Signos piramidales ^a (43-66%)*; Distonia (24%)*; Calambres (74%)*, Disfunción urinaria (37%)*	Disartria (85%)*; Deterioro cognitivo (12%)* Temblor de intención o postural (29%)*; Afectación agudeza visual (4%)* Alteración de los movimientos oculares sacadicos (52%)*; Degeneración retiniana (6%)* Hipo-arreflexia (34%)*; Corea (5%)*; Hipotensión ortostatica (14-24%)*
SCA4(PLEK HG4)	Hipo-arreflexia* ; Alteraciones sensibilidad profunda*	Disartria (71%)‡
SCA5 (SPTBN2)		Alteración de los movimientos oculares sacadicos (5%)*; Oftalmoparesia (5%)*
SCA6 (CACNA1A)	Alteración de los movimientos oculares sacadicos (77%)‡	Temblor de intención o postural (20%)*; Hipotonía (32%)‡ Pseudoexoftalmos (3%)*; Ptosis palpebral (3%)‡; Diplopía (19%)*; Signos piramidales ^a (6-27%)*; Distonia (4%)*; Parkinsonismo ^b (3-5%)*; Deterioro cognitivo (11%)*; Afectación neuromuscular ^c (1-20%)*; Mioclono (1%)*, Disfunción autonómica ^d (2-13%)*
SCA7 (ATXN7)	Degeneración retiniana (78%)*; Ptosis palpebral (60%)*, Afectación agudeza visual (90%)*; Signos piramidales ^a (45-89%)*	Pseudoexoftalmos (11%)‡; Deterioro cognitivo (12%)* Parkinsonismo ^b (2%)‡; Alteraciones sensitivas (13%)*; Disfunción autonómica^d‡
SCA8 (ATXN8OS)	Deterioro cognitivo (39%)*	Afectación neuromuscular ^c (5-29%)*
SCA10 (ATXN10)	Nistagmo (89%)*	Pseudoexoftalmos (10%)‡; Signos piramidales ^a (9-16%)*; Hipo-arreflexia (4%)* Alteración sensibilidad profunda (3%)*; Fasciculaciones apendiculares o de tronco (4%)‡ Oftalmoparesia* ; Diplopía‡ ; Afectación agudeza visual*
SCA11 (TTBK2)		Alteración movimientos oculares sacadicos (5%)*
SCA12	Temblor de intención o postural (67%)*	Ataxia de tronco o de la marcha (85%)*

<i>(PPP2R2B)</i>		
SCA13 (<i>KCNC3</i>)	Deterioro cognitivo o retraso madurativo (90%)*	Ataxia apendicular (74%)‡; Oftalmoparesia (5%)*
SCA14 (<i>PRKCG</i>)		Disartria (74%)*
SCA15-16 (<i>ITPR1</i>)	Nistagmo (79%)‡	Afectación agudeza visual* ; Afectación neuromuscular* (7%); Disfunción autonómica*
SCA17 (<i>TBP</i>)	Signos piramidales ^a (69-76%)*; Distonia (53%)*; Parkinsonismo ^b (40-79%)*; Corea (48%)*; Deterioro cognitivo (75%)*; Alteraciones psiquiátricas (63%)* Disfunción urinaria (51%)‡	
SCA18 (<i>IFRD1</i>)	Hipo-arreflexia¶; Alteración sensibilidad profunda¶	Disartria (29%)*; Deterioro cognitivo¶
SCA19-22 (<i>KCND3</i>)		
SCA20		Alteraciones sensitivas‡; Afectación agudeza visual *
SCA21 (<i>TMEM240</i>)	Parkinsonismo ^b (63-75%)*; Deterioro cognitivo (67%)* Hipo-arreflexia (88%)‡	
SCA23 (<i>PDYN</i>)		
SCA25	Hipo-arreflexia¶; Alteraciones sensibilidad profunda¶	
SCA26 (<i>EEF2</i>)		Deterioro cognitivo¶; Signos piramidales^a¶; Afectación neuromuscular^c¶
SCA27 (<i>FGF14</i>)	Disquinesias (59%)*	Ataxia de tronco o de la marcha (78%)*
SCA28 (<i>AFG3L2</i>)	Hiperreflexia (78%)‡; Ptosis palpebral (42%)*	Alteración de los movimientos oculares sacádicos (39%)‡; Espasticidad (3%)‡
SCA29 (<i>ITPR1</i>)	Retraso madurativo (96%)*	Signos piramidales ^a ¶; Ataxia apendicular (48%)
SCA30		Alteraciones sensitivas¶
SCA31 (<i>BEAN1</i>)	Hipotonía (86%)*; Diplopía (8%)‡	Signos piramidales ^a (2-31%)*; Deterioro cognitivo(7%)* Afectación neuromuscular ^c (16-30%)*; Oftalmoparesia* ; Pseudoexoftalmos*
SCA35 (<i>TGM6</i>)	Hiperreflexia (93%)‡	Oftalmoparesia
SCA36 (<i>NOP56</i>)	Afectación neuromuscular ^c (59-64%)*; Hipoacusia (79%)‡	Mareos o vértigo (7%)*; Diplopía (2%)*; Oftalmoparesia (23%)‡ Disfunción urinaria (2%)*
DRPLA (<i>ATN1</i>)	Corea (64%)*; Mioclonos (44%)*; Distonia (35%)*; Convulsiones (68%)* Deterioro cognitivo (83%)*; Hiperreflexia (78%)‡ Alteraciones psiquiátricas (65%)*; Retraso madurativo (96%)*	Disartria (73%)*; Oftalmoparesia (24%)*

NE: no especificado.

En **negrita** se resaltan los subtipos genéticos con una frecuencia de determinada manifestación clínica del 100% (primera columna) y del 0% (segunda columna).

^a Signos piramidales: hiperreflexia, reflejo plantar extensor o espasticidad.

^b Parkinsonismo: bradicinesia, rigidez o temblor de reposo.

^c Afectación neuromuscular: hipo- arreflexia, alteraciones sensitivas superficiales o profundas, debilidad muscular, calambres, fasciculaciones apendiculares o linguales, o atrofia muscular.

^d Disfunción autonómica: hipotensión ortostática, disfunción sexual o urinaria.

* p<0.001; ‡ p<0.01.

¶ Estadísticamente no significativo, pero con proporciones del 100% (primera columna) o 0% (segunda columna).

Tabla 6.5. Subtipos genéticos con una significativa mayor o menor

proporción de determinadas características clínicas que otros subtipos genéticos durante la evolución de la enfermedad.

	Subtipos genéticos asociados con una proporción significativamente mayor de cada característica clínica en relación a otros subtipos genéticos	Subtipos genéticos asociados con una proporción significativamente menor de cada característica clínica en relación a otros subtipos genéticos
Ataxia de tronco o de la marcha		SCA12; SCA27
Ataxia apendicular	SCA2	SCA13; SCA29
Disartria	SCA2	SCA3; SCA4; SCA14; SCA18; DRPLA
Temblor de intención o postural	SCA2; SCA12	SCA3; SCA6
Hipotonía	SCA2; SCA31	SCA6
Mareos o vértigo		SCA36
Oftalmoparesia	SCA2; SCA3	SCA5; SCA6; SCA13; SCA36; DRPLA; SCA10; SCA31; SCA35
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	SCA2; SCA6	SCA1; SCA3; SCA5; SCA11; SCA28
Nistagmo	SCA3; SCA6; SCA10; SCA15-16	SCA1; SCA2
Diplopía	SCA1; SCA2; SCA3; SCA6; SCA31	SCA36; SCA10
Pseudoexoftalmos	SCA1; SCA2; SCA3	SCA6; SCA7; SCA10; SCA31
Ptosis palpebral	SCA7; SCA28	SCA6
Afectación de la agudeza visual	SCA7	SCA2; SCA3; SCA10; SCA20; SCA15-16
Degeneración retiniana	SCA7	SCA1; SCA2; SCA3
Hipoacusia	SCA36	
Disfagia		
Signos piramidales ^a	SCA1; SCA3; SCA7; SCA17; SCA31; SCA28 (solo para hiperreflexia); DRPLA	SCA2; SCA6; SCA10; SCA28 (solo para espasticidad); SCA 29, SCA31
Parkinsonismo ^b	SCA2; SCA17; SCA21	SCA1; SCA6; SCA7; SCA10
Corea-disquinesias	SCA17; SCA27; DRPLA	SCA1; SCA2; SCA3

Mioclono	DRPLA	SCA1; SCA6
Distonia	SCA3; SCA17; DRPLA	SCA1; SCA2; SCA6
Mioquimias	SCA2	
Temblor cefálico	SCA2	
Deterioro cognitivo	SCA8; SCA13; SCA17; SCA2; DRPLA	SCA3; SCA6; SCA7; SCA31; SCA18
Trastornos psiquiátricos	SCA2; SCA17; DRPLA	
Retraso madurativo	SCA29; DRPLA	SCA2
Afectación neuromuscular ^c	SCA1 (solo para alteraciones sensitivas); SCA2; SCA3 (solo para calambres); SCA21 (solo para hiporeflexia); SCA36; SCA4; SCA18; SCA25 (solo para hiporeflexia y alteraciones de la sensibilidad profunda)	SCA1 (solo para hiporeflexia); SCA8; SCA3 (solo para hiporeflexia); SCA6; SCA7 (solo para alteraciones sensitivas); SCA10; SCA15-16; SCA31; SCA20 (solo para alteraciones de la sensibilidad profunda)
Convulsiones	DRPLA	
Disfunción autonómica ^d	SCA2; SCA3 (solo para disfunción urinaria); SCA17 (solo para disfunción urinaria)	SCA3 (solo para hipotensión ortostática); SCA6; SCA36 (solo para disfunción urinaria); SCA7; SCA15-16

En **negrita** se resaltan los subtipos genéticos con una frecuencia de determinada manifestación clínica del 100% (primera columna) y del 0% (segunda columna).

^a Signos piramidales: hiperreflexia, reflejo plantar extensor o espasticidad.

^b Parkinsonismo: bradicinesia, rigidez o temblor de reposo.

^c Afectación neuromuscular: hipo- arreflexia, alteraciones sensitivas superficiales o profundas, debilidad muscular, calambres, fasciculaciones apendiculares o linguales, o atrofia muscular.

^d Disfunción autonómica: hipotensión ortostática, disfunción sexual o urinaria

El listado completo de las proporciones de las principales manifestaciones clínicas de los diferentes subtipos genéticos de SCA se ofrece como material suplementario en la sección de Apéndices (Tabla 9.4.1).

Se extrajeron datos de otras manifestaciones clínicas que por ser muy infrecuentes no obtuvieron la potencia estadística suficiente para la comparación de frecuencias entre los diferentes subtipos genéticos. Sin embargo, tiene relevancia mencionarlas debido a que su rareza o singularidad

puede orientar a determinado/s subtipo/s genético/s. Se detallan a continuación las principales de ellas:

Tabla 6.6. Frecuencia de manifestaciones clínicas infrecuentes en los diferentes subtipos genéticos.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia en los subtipos genéticos*
Hiposmia	SCA2 (3), SCA7 (6), SCA17 (1)
Estrabismo	SCA2 (14), SCA3 (1), SCA8 (1), SCA27 (1),
Fatiga o astenia	SCA1 (2), SCA3 (61), SCA6 (26),
Trastorno del control de impulsos	SCA2 (3), SCA3 (1), SCA8 (2), SCA19-22 (3), DRPLA (3)
Pie cavo	SCA1 (21), SCA2 (3), SCA3 (11), SCA6 (1), SCA7 (1), SCA18 (5), SCA23 (1), SCA25 (1), SCA27 (3), DRPLA (2)
Azoospermia	SCA2 (1)
Epicanto	SCA2 (1)
Hipogonadismo hipogonadotrópico	SCA2 (1)
Baja estatura	SCA13 (1) SCA17 (1)
Cefalea	SCA1 (1), SCA6 (15), SCA7 (1), SCA36 (1)
Escoliosis	SCA1 (5), SCA3 (12), SCA7 (9), SCA25 (2),
Hiperostosis y osteomas en pies	SCA2 (5), SCA3 (24)
Gastralgia paroxística	SCA25 (2)
Cataratas	SCA3 (1), SCA14 (1)
Insomnio	SCA2 (5), SCA3 (29), SCA17 (1), DRPLA (1)
Trastorno de la conducta del sueño REM	SCA1 (1), SCA2 (6), SCA3 (51), SCA6 (1), SCA17 (2)
Somnolencia diurna	SCA1 (2), SCA2 (1), SCA3 (57),
Apneas centrales del sueño	SCA2 (10), SCA3 (12),
Fenómeno de Raynaud	SCA3 (1), SCA8 (2),
Hiperplasia gingival	DRPLA (1)
Dismorfia facial	SCA13 (1), SCA17 (1)
Alteraciones dactilares	SCA3 (1), SCA17 (1), SCA27 (1)
Displasia de cadera	SCA1 (2)

*Entre paréntesis se muestra el número de casos.

En la siguiente figura se ilustra de manera esquemática, la heterogeneidad clínica y la superposición de los principales subtipos genéticos de SCA.

Figura 6.4.

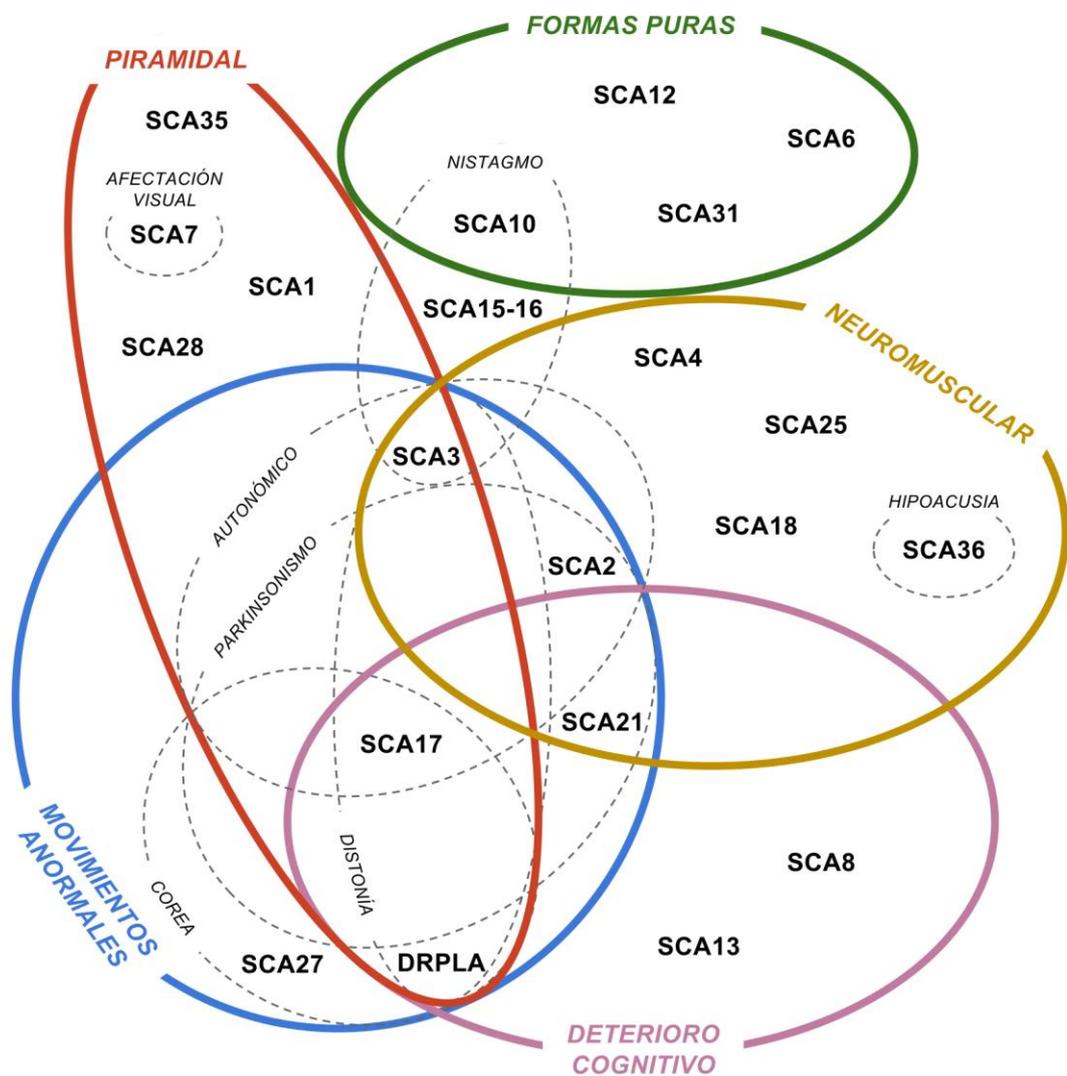


Figura 6.4. Esquema de algunos subtipos genéticos agrupados según las principales manifestaciones clínicas. Nótese el solapamiento de las manifestaciones clínicas entre distintos subtipos genéticos y grupos de síndromes clínicos (Rossi et al⁴)

6.3.3 Presencia de otros tipos de movimientos anormales.

Se obtuvieron datos de los síntomas al inicio de la enfermedad y durante la evolución de la misma.

Al inicio de la enfermedad:

- Se obtuvieron datos de 3945 pacientes. La prevalencia de cada uno de los diferentes tipos de movimientos anormales al inicio de la enfermedad fue inferior al 4%.
- El temblor postural o de intención de miembros superiores es, dentro de los movimientos anormales, el más frecuente al inicio de la enfermedad (3,8% de los casos), habiéndose descrito en la mayoría de los subtipos genéticos de SCA. Además del temblor postural o de intención que también puede agruparse dentro del síndrome cerebeloso, el parkinsonismo fue el siguiente en frecuencia (2,6% de los casos), seguido por distonia (0,9%).
- Determinados movimientos anormales estuvieron presentes con mayor frecuencia en determinados subtipos genéticos, como es el caso de mioclono en SCA14, parkinsonismo en SCA17 y el temblor postural o de intención de miembros superiores en SCA8, SCA12, SCA15-16 y SCA27.
- La siguiente tabla muestra la frecuencia de los principales movimientos anormales al inicio de los síntomas según el subtipo genético de SCA.

Tabla 6.7. Principales movimientos anormales encontrados al inicio de la enfermedad según el subtipo genético de SCA.

Subtipo genético	Temblor postural o de intención	Temblor cefálico	Parkinsonismo	Corea	Mioclono	Distonia
SCA1						1/244
SCA2	8/1007	12/1007	53/1007		1/1007	7/1007
SCA3	3/603		28/606			8/603
SCA4						
SCA5						
SCA6	1/544		9/545			6/544
SCA7	4/286					1/286
SCA8	17/71					1/71
SCA10						
SCA11	1/24					
SCA12	74/114					1/114
SCA13						
SCA14	8/100				8/100	1/100
SCA15-16	9/65				1/10	
SCA17	2/126		15/126	7/126		6/126
SCA18						
SCA19-22						
SCA20	1/14					
SCA21						
SCA23	1/10	1/10				
SCA25						
SCA26						
SCA27	14/19					
SCA28						
SCA29						
SCA30						
SCA31	2/258					
SCA35						
SCA36						
DRPLA	5/171			12/171	3/171	3/171
TOTAL	150/3945 (3.8%)	13/3945 (0.3%)	101/3945 (2.6%)	19/3945 (0.5%)	13/3945 (0.3%)	35/3945 (0.9%)

Para la evaluación de los movimientos anormales asociados a ataxia se contó además de los resultados generales obtenidos, con los datos de un sub-análisis en el que se extrajeron los datos individualizados de cada paciente, cuando fuera posible dependiendo la información ofrecida por las publicaciones. La extracción de datos de las publicaciones permitió identificar información clínica e individualizada de 755 pacientes con al menos un tipo de

movimiento anormal durante el desarrollo de la enfermedad, con o sin ataxia asociada. De 422 pacientes se dispuso de datos del síntoma de inicio de la enfermedad. Se excluyeron 4 pacientes con exposición a antipsicóticos típicos por no poder descartarse que el movimiento anormal asociado a la ataxia fuera inducido por fármacos. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- De los 422 pacientes con datos individualizados de síntomas de inicio, 141 (33%) presentaron algún movimiento anormal como síntoma de inicio de la enfermedad. La siguiente tabla muestra la frecuencia de movimientos anormales al inicio de los síntomas.

Tabla 6.8. Frecuencia de movimientos anormales al inicio de los síntomas en pacientes con datos individualizados de síntomas de inicio.

Número total de pacientes	422 (100%)*
Pacientes con ataxia como síntoma de inicio	159 (38%)
Pacientes con algún movimiento anormal como síntoma de inicio	123 (29%)
Parkinsonismo	78 (63%)
Distonia	20 (16%)
Temblor postural o de intención en miembros superiores	10 (8%)
Temblor cefálico	6 (5%)
Corea	5 (4%)
Mioclono	4 (3%)
Acatisia	1 (0.8%)
Pacientes con ataxia asociada a algún movimiento anormal como síntomas de inicio	18 (4%)
Distonia	7 (13%)
Corea	5 (9%)
Temblor cefálico	2 (4%)
Parkinsonismo	1 (2%)
Mioclono	1 (2%)
Temblor postural o de intención en miembros superiores	1 (2%)
Síndrome de piernas inquietas	1 (0.2%)
Pacientes con ataxia asociada a algún otro síntoma neurológico	35 (8%)
Pacientes con inicio de algún síntoma neurológico, exceptuando ataxia u otros movimientos anormales	87 (21%)

* La suma de porcentajes puede superar el 100% por la presencia en algunos pacientes de más de un síntoma de inicio.

- El análisis de regresión logística que incluyó a la edad, el género y los principales movimientos anormales como variables independientes encontró que la edad de comienzo ≥ 34 años resultó ser un factor independiente relacionado con la presencia de parkinsonismo [OR 2.14 (95% CI 1.23-3.72)], corea [OR 2.15 (95% CI 1.11-4.16)] y mioclono [OR 0.35 (95% CI 0.17-0.71)].

Durante el desarrollo de la enfermedad:

- Los movimientos anormales más frecuentes se describen en la Tabla 6.10. Otros tipos de movimientos anormales poco comunes fueron reportados, como por ejemplo disquinesia paroxística no kinesigenica (1 paciente) en SCA27, tics en SCA17, SCA25 y DRPLA (1 paciente en cada subtipo), tartamudeo en SCA3 (1 paciente), acatisia en SCA3 (1 paciente), temblor o mioclono palatino y disfonía símil-espasmódica en SCA20 (10 pacientes), apraxia de la marcha en SCA10 (1 paciente), y síndrome de persona rígida en SCA1 y SCA3 (3 pacientes en total). El síndrome de piernas inquietas fue reportado en 6 subtipos genéticos (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA14), en 120 sobre 358 (33%) pacientes.

Tabla 6.9. Frecuencia de los principales movimientos anormales durante el desarrollo de la enfermedad.

Subtipo genético	Temblor postural - intención	Temblor cefálico	Parkinsonismo			Corea	Mioclono	Distonia	Mioquimias	Piernas inquietas	Parkinsonismo no especificado
			Bradicinesia	Rigidez	Temblor de reposo						
SCA1	123/277	1/1	11/78	15/233	12/205	24/345	15/256	47/394	8/62	4/23	47/330
SCA2	322/646	76/177	100/258	97/408	85/356	52/568	84/451	127/862	9/317	9/43	34/233
SCA3	82/280	2/4	179/737	176/1036	51/504	37/689	43/580	442/1825		95/252	108/672
SCA4											
SCA5	6/16	1/1			2/15			2/7	5/22		0/7
SCA6	52/259	1/1	9/227	23/444	7/173	5/341	4/363	19/452		4/15	9/177
SCA7	39/111	1/8	1/47	5/39		12/87	6/32	23/131	14/89	7/17	31/184
SCA8	32/52		3/21	2/16	1/15	0/1	8/37	3/3			0/21
SCA10	9/16		2/2	1/1		0/27	0/27	1/28			0/76
SCA11	0/3										1/21
SCA12	77/115	2/4	9/10					2/16	2/6		0/1
SCA13			1/8					1/8			
SCA14	6/10	7/33	1/19	3/42	0/13	2/14	13/87	10/49	6/30	1/8	0/6
SCA15-16	27/46	3/9				2/10	2/13		2/10		2/23
SCA17	11/25	1/4	17/22	54/68	4/20	40/83	4/15	58/110			24/60
SCA18		2/7									
SCA19-22	2/10						2/19				0/9
SCA20		2/14	7/13								
SCA21			12/16	5/16	10/16						
SCA23	3/4	2/4									
SCA25	1/6	1/6							1/6		
SCA26											
SCA27	14/18	7/16				10/17					0/1
SCA28	1/11	1/24						3/24			3/24
SCA29								1/20			
SCA30	0/6		1/6				0/6				
SCA31	7/65		0/2	0/34	0/2			1/42			11/146
SCA35	5/12							4/11			
SCA36	2/44	1/44					1/44				0/14
DRPLA	24/53	3/3	4/10	1/2	1/2	137/215	78/179	36/103			5/13
TOTAL	845/2100 (40%)	114/360 (32%)	356/1475 (24%)	364/2320 (16%)	165/1311 (13%)	321/2397 (13%)	260/2109 (12%)	780/4085 (19%)	131/558 (24%)	120/358 (33%)	276/2025 (14%)

La Figura 6.5 muestra la relación entre los tipos de movimientos anormales más frecuentes que se encuentren presentes de manera aislada o en combinación con los diferentes tipos de movimientos anormales en pacientes con datos individualizados. En total, 491 sobre 755 (65%) de los pacientes presentaban un único tipo de movimiento anormal, mientras que 264 (35%) tenían dos o más movimientos anormales combinados. Las combinaciones más frecuentes fueron parkinsonismo con distonia (35%), corea con mioclono (11%), corea y distonia (9%), distonia y mioclono (5%), parkinsonismo y corea (4%), seguido por otras combinaciones menos frecuentes.

Figura 6.5.

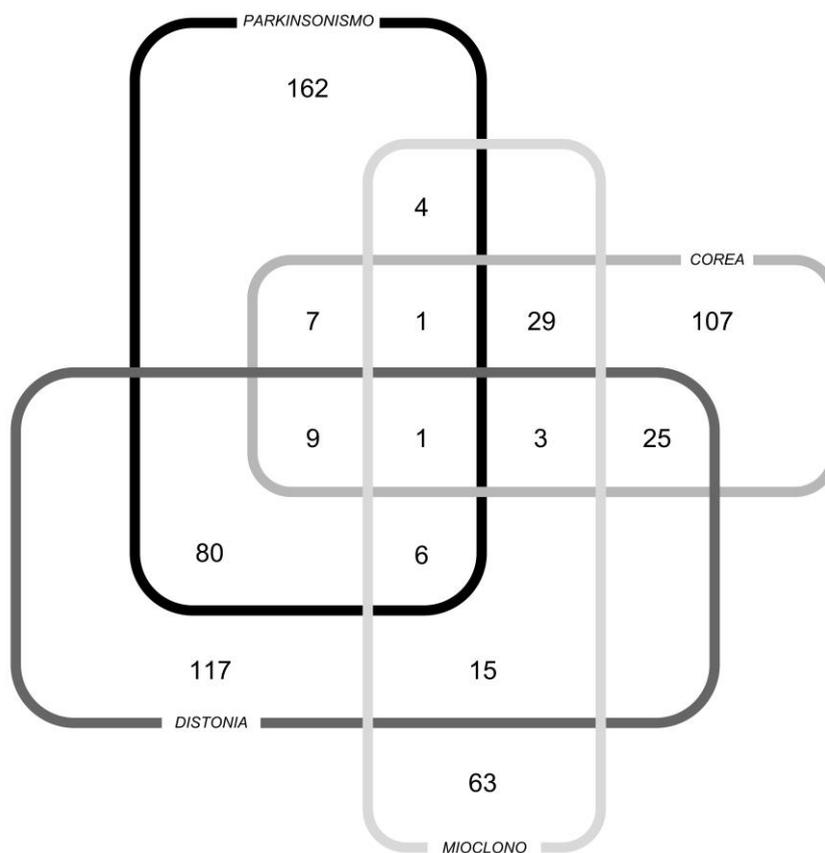


Figura 6.5. Número de pacientes con datos individualizados de los tipos de movimientos anormales durante el desarrollo de la enfermedad (Rossi et al¹¹³)

- Durante el desarrollo de la enfermedad, el movimiento anormal más frecuente, luego del temblor de intención fue el parkinsonismo (Tabla 6.10).
 - La presencia de parkinsonismo sugiere fuertemente el diagnóstico etiológico de SCA2, SCA17 o SCA21 (Tabla 6.5 y Figura 6.4)
 - En 79 sobre 270 (29%) de los casos con datos individualizados fue descrito el parkinsonismo en ausencia de ataxia y en comparación con otros tipos de movimientos anormales fue el que más frecuentemente fue descrito en ausencia de ataxia durante el desarrollo de la enfermedad ($p=0.01$). Estos pacientes con parkinsonismo “puro”, es decir, sin ataxia asociada, exhibían en un 30% de los casos atrofia cerebelosa o del tronco encefálico en TAC o RMN de encéfalo. La presencia de parkinsonismo en ausencia de ataxia fue descrito únicamente en los subtipos genéticos SCA2, SCA3 y SCA17.
 - El uso de levodopa u otros fármacos dopaminérgicos fue reportado en 138 de los 270 (51%) pacientes con datos individualizados, de los cuales 107 (78%) respondió a dichos fármacos de manera favorable. La dosis diaria equivalente de medicación dopaminérgica utilizada fue en promedio de 572 ± 78 mg. La respuesta a medicación dopaminérgica se relacionó de manera inversa con la presencia de ataxia ($p=0.001$; OR, 95% CI= 0.25, 0.07-0.72).

- De los 107 pacientes con parkinsonismo que presentaron respuesta a la medicación dopaminérgica, se reportaron complicaciones motoras, como fluctuaciones motoras en 21 (20%) de ellos y disquinesias en 25 (23%).
- En 52 de 271 (19%) pacientes con parkinsonismo se realizaron estudios de imagen neurofuncionales como SPECT (99mTc-TRODAT-1, [123]I-FP-CIT o [123]I-IBZM) o PET cerebral ([18F]-Dopa o [11C]-raclopride). En 47 sobre 52 (90%) pacientes se evidenciaron alteraciones en la vía nigroestriada (disfunción pre sináptica) y en los 18 (100%) pacientes evaluados para mostrar afectación en el núcleo estriado, se constató la disfunción post sináptica. Hallazgos de asimetría en la captación de los radioligandos, tales como se observan habitualmente en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, fueron comunes y encontrados en 26 de 43 (60%) pacientes, aunque una afectación prácticamente uniforme del putamen y del caudado fue observado en los pacientes con SCA y parkinsonismo, lo cual se contrapone con lo observado habitualmente en los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, los cuales presentan predominantemente compromiso del putamen, con relativa preservación del núcleo caudado. Estudios de imagen neurofuncionales se realizaron también en 8 pacientes con ataxia sin parkinsonismo, observándose alteraciones simétricas en 6 (75%) de ellos.

- La distonia fue el tercer movimiento anormal en frecuencia durante la evolución de la enfermedad.
 - La presencia de distonia sugiere fuertemente el diagnóstico etiológico de SCA3, SCA17 o DRPLA (Tabla 6.5 y Figura 6.4)
 - La siguiente tabla muestra la frecuencia de las características y tipos de distonia en pacientes con datos individualizados durante el desarrollo de la enfermedad.

Tabla 6.10. Frecuencia de las características y tipos de distonia en pacientes con datos individualizados durante el desarrollo de la enfermedad.

Número total de pacientes	140 (%) [*]
Distonia de miembros superiores	66/140 (47%)
Calambre del escribiente	8/66 (12%)
Distonia de miembros inferiores	31/140 (22%)
Distonia cervical	42/140 (30%)
Blefaroespasmos	10/140 (7%)
Distonia craneofacial	5/140 (4%)
Distonia lingual	3/140 (2%)
Distonia no especificada	116

- ^{*} La suma de porcentajes puede superar el 100% por la presencia en algunos pacientes de más de un síntoma de inicio.
 - La terapia más eficaz, aunque parcial, fue el uso de toxina botulínica que fue utilizada en 9 de 140 pacientes (6%). En 16 sobre 140 pacientes (11%), se utilizó medicación dopaminérgica, con resultados parciales o negativos en el 75% de los casos.
- La presencia de corea sugiere fuertemente el diagnóstico etiológico de SCA17, SCA27 o DRPLA (Tabla 6.5 y Figura 6.4). En la mayoría de los

pacientes el fenotipo clínico fue indistinguible de pacientes con enfermedad de Huntington, incluso a pesar de la presencia de ataxia, que también es común de observar en muchos pacientes con enfermedad de Huntington.

- La presencia de mioclono sugiere fuertemente el diagnóstico etiológico de SCA14 (Tabla 6.3) o DRPLA (Tabla 6.5). No se pudo extraer suficiente información respecto al tipo de mioclono ni su respuesta farmacológica.
- La siguiente Figura ilustra los principales movimientos anormales asociados a los diferentes subtipos genéticos durante el inicio o el desarrollo de la enfermedad.

Figura 6.6.

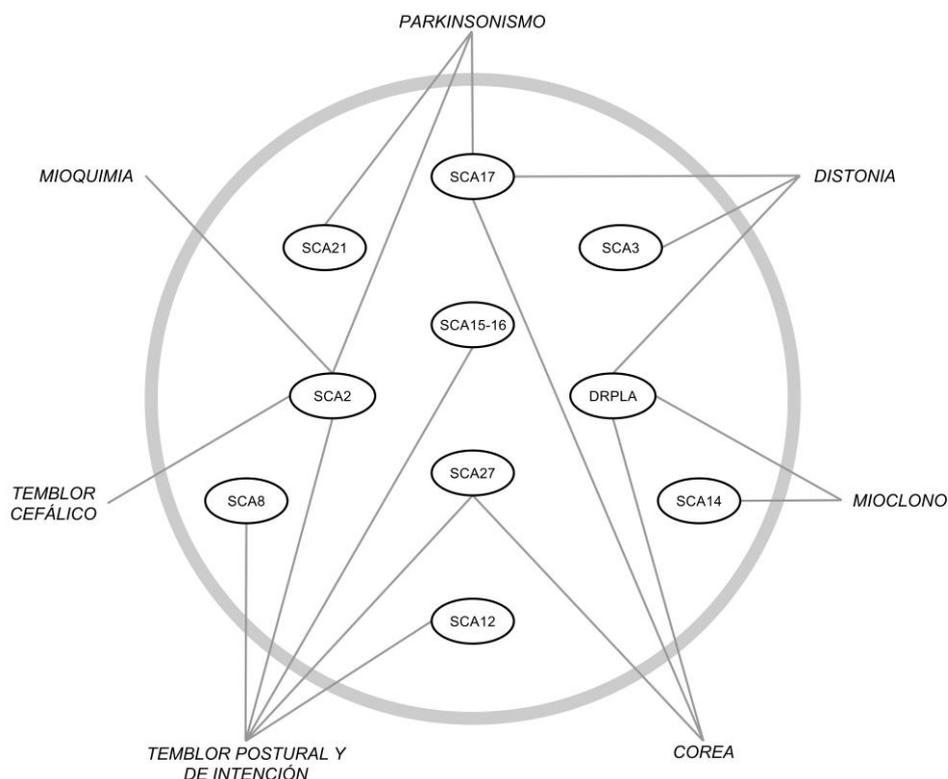


Figura 6.6 Principales movimientos anormales en los subtipos genéticos (Rossi et al¹¹³)

6.3.4 Algoritmos según la manifestación clínica principal.

Estos algoritmos son de carácter orientativo y de ninguna manera la sola presencia o ausencia de determinadas manifestaciones clínicas diagnosticara o descartara un subtipo genético determinado.

Figura 6.7.

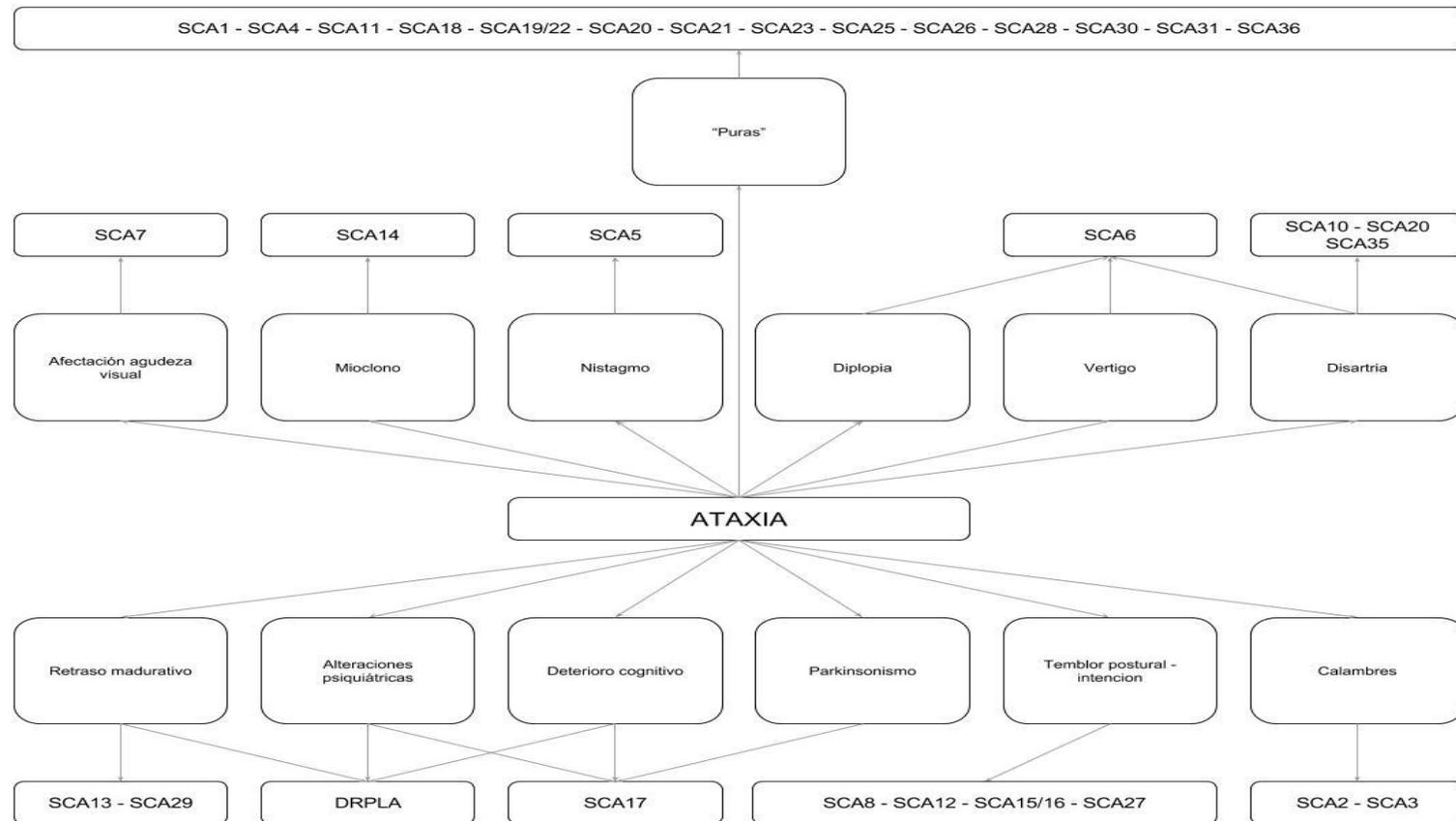


Figura 6.7. Algoritmo clínico según las manifestaciones clínicas principales al inicio de la enfermedad.

Durante la evolución de la enfermedad, se ilustran únicamente las principales manifestaciones clínicas

Figura 6.8.

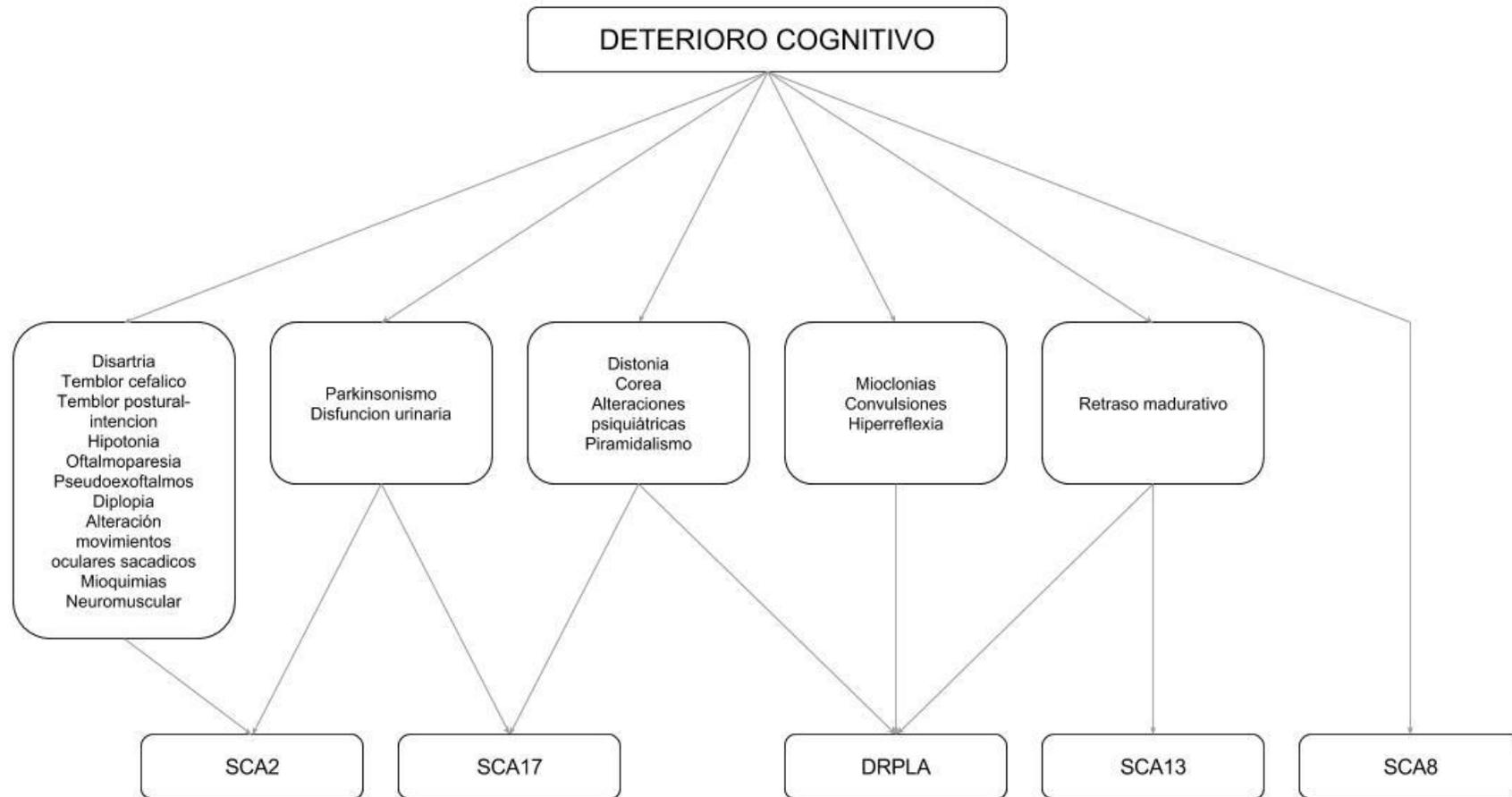


Figura 6.8. Algoritmo clínico durante la evolución de la enfermedad: deterioro cognitivo.

Figura 6.9.

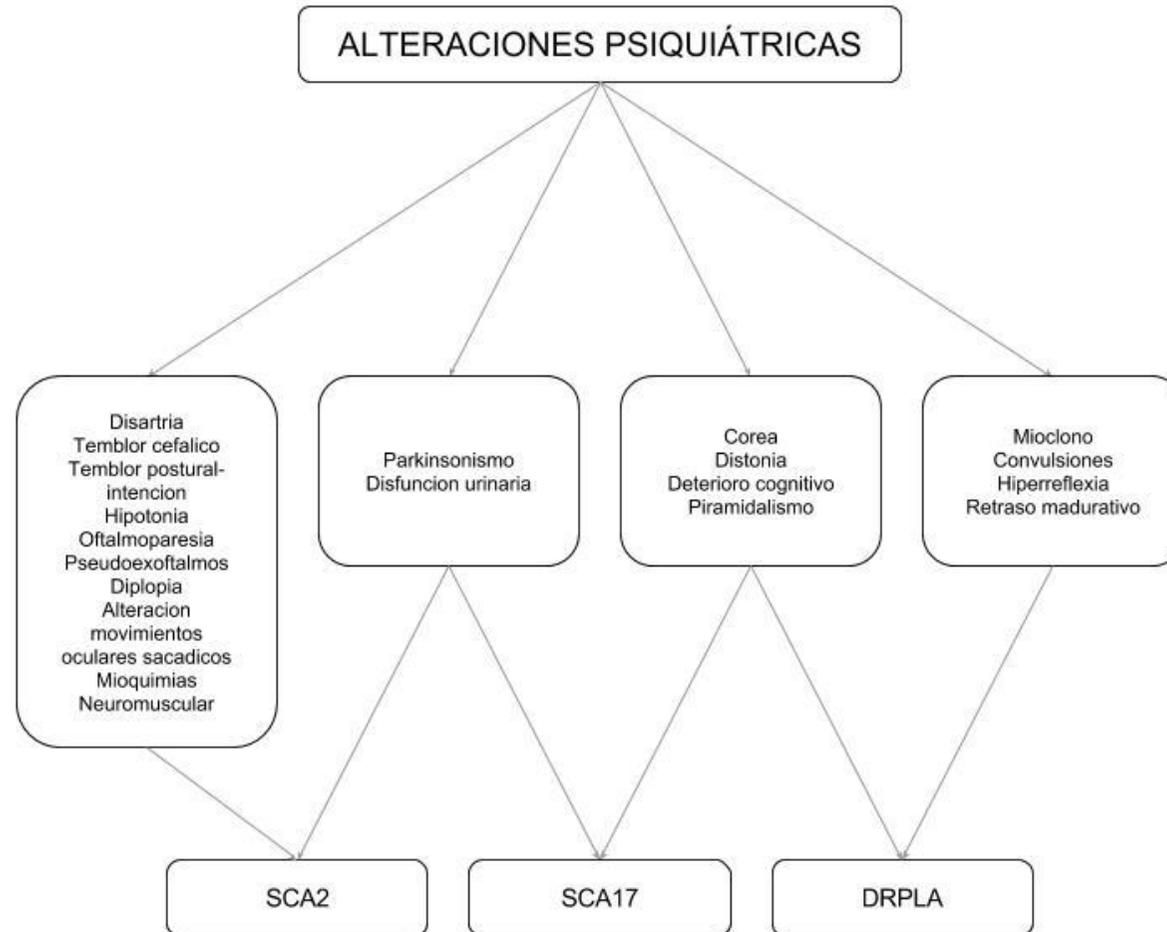


Figura 6.9. Algoritmo clínico durante la evolución de la enfermedad: alteraciones psiquiátricas.

Figura 6.10.

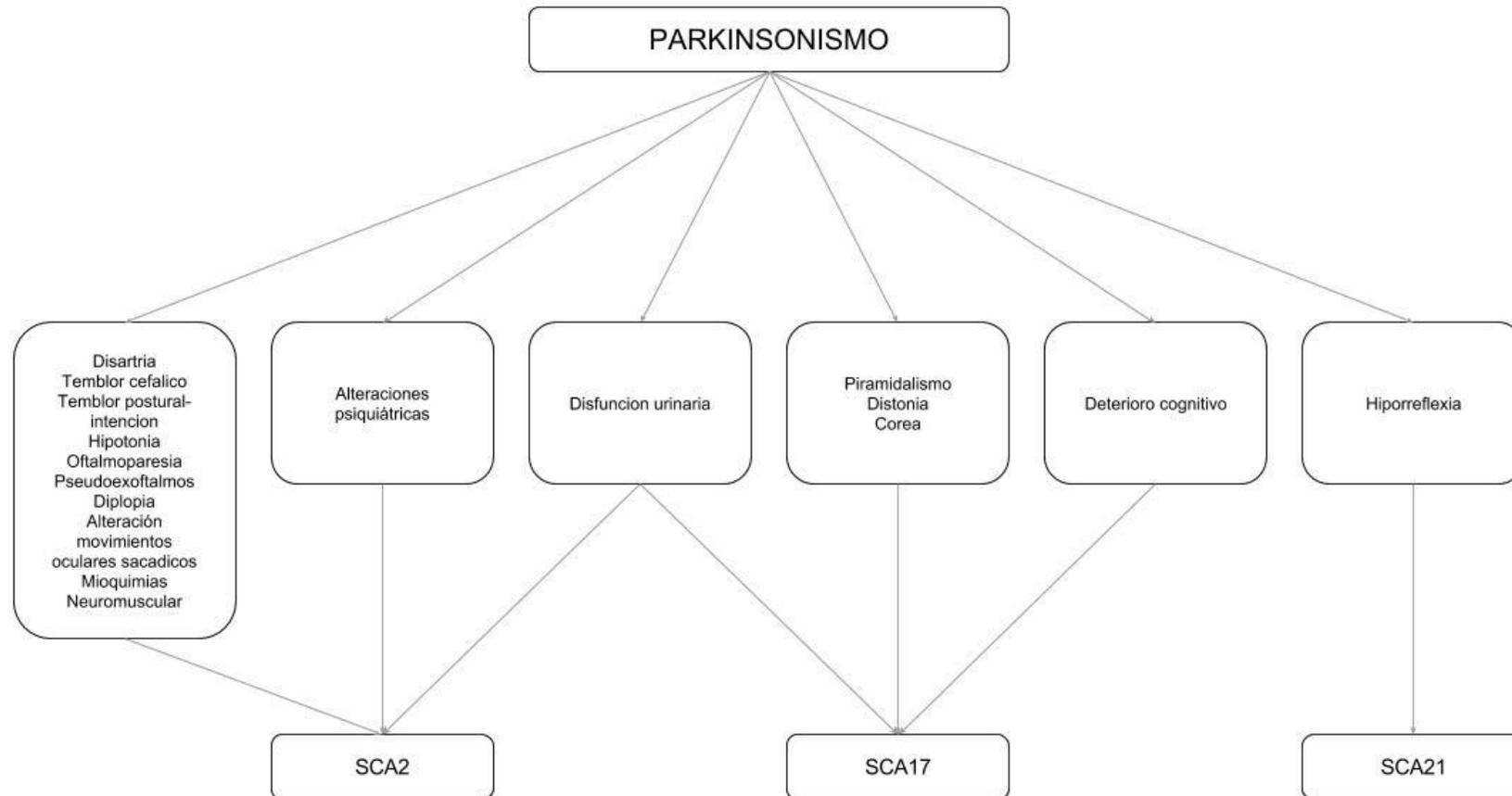


Figura 6.10. Algoritmo clínico durante la evolución de la enfermedad: parkinsonismo.

Figura 6.11.

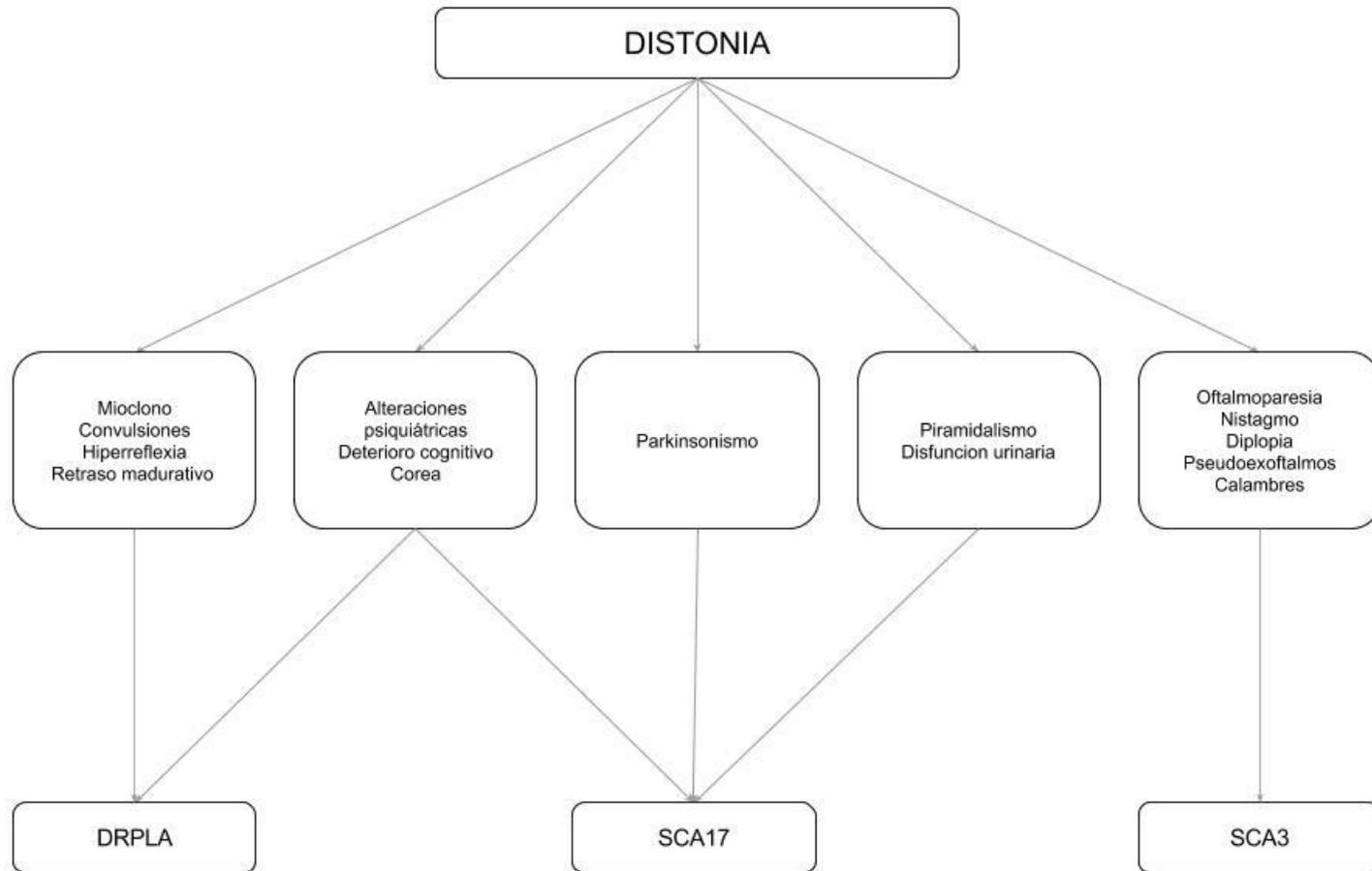


Figura 6.11. Algoritmo clínico durante la evolución de la enfermedad: distonia.

Figura 6.12.

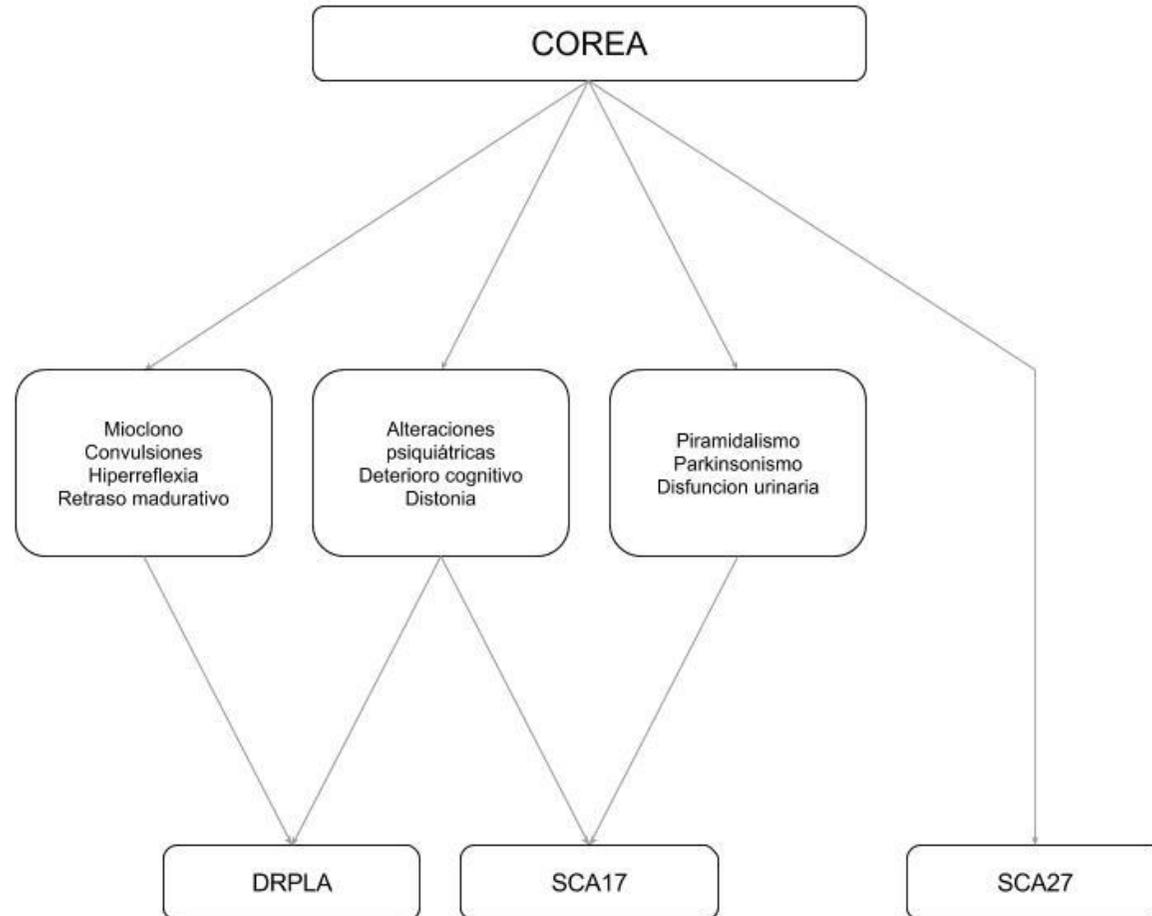


Figura 6.12. Algoritmo clínico durante la evolución de la enfermedad: corea.

Figura 6.13.

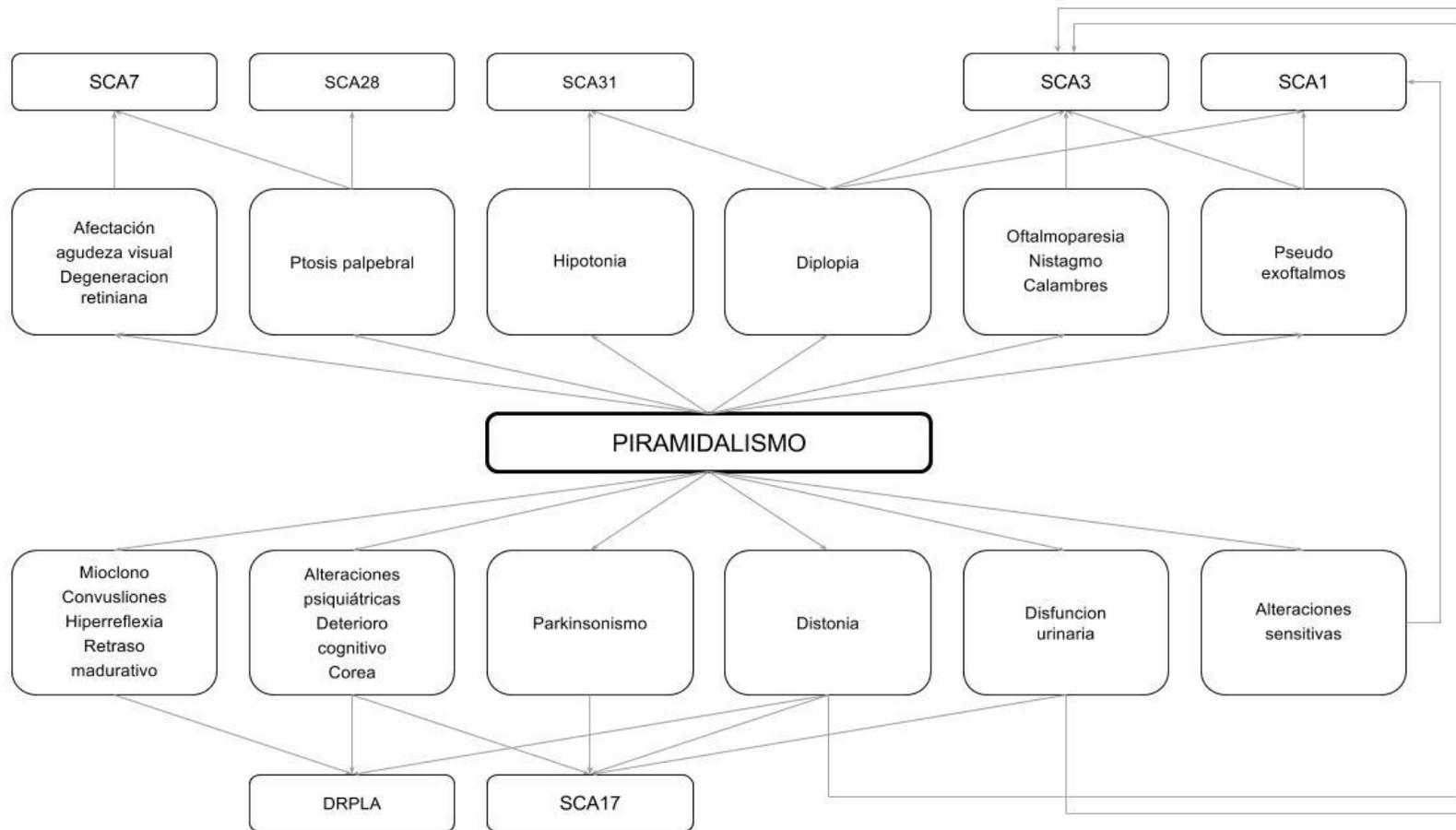


Figura 6.13. Algoritmo clínico durante la evolución de la enfermedad: piramidalismo.

6.3.5 Nueva clasificación clínico-genética propuesta

De acuerdo a los resultados obtenidos y mencionados en los apartados anteriores, se propone una nueva clasificación clínica de las SCA.

Tabla 6.11. Clasificación clínica propuesta según las manifestaciones clínicas de inicio de los diferentes subtipos genéticos.

Grupo	Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome cerebeloso	Subtipo genético
A Ataxias “puras”	No	SCA1 (ATXN1) SCA4 (PLEKHG4) SCA11 (TTBK2) SCA18 (IFRD1) SCA19-22 (KCND3) SCA20 SCA21 (TMEM240) SCA23 (PDYN) SCA25 SCA26 (EEF2) SCA28 (AFG3L2) SCA30 SCA31 SCA36 (NOP56)
B Ataxias “no puras”	Temblor de intención o postural	SCA8 (ATXN8 – ATXN8OS) SCA12 (PPP2R2B) SCA15-16 (ITPR1) SCA27 (FGF14)
	Disartria	SCA10 (ATXN10) SCA20 SCA35 (TGM6)
	Disartria Diplopía Vértigo	SCA6 (CACNA1A)
	Nistagmo	SCA5 (SPTBN2)
	Calambres	SCA2 (ATXN2) SCA3 (ATXN3)
	Mioclono	SCA14 (PRKCG)
	Afectación de la agudeza visual	SCA7 (ATXN7)
	Deterioro cognitivo Alteraciones psiquiátricas Parkinsonismo	SCA17 (TBP)
	Deterioro cognitivo Alteraciones psiquiátricas Retraso madurativo	DRPLA-ATN1
	Retraso madurativo	SCA13 (KCNC3) SCA29 (ITPR1)

Esta nueva clasificación representa un perfeccionamiento de la clasificación de Harding¹⁰⁰ y presenta como fortaleza el análisis estadístico de la evidencia bibliográfica recolectada a partir de una revisión sistemática conducida de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponibles. Se divide en aquellas ataxias “puras” (el fenotipo corresponde casi exclusivamente a un síndrome cerebeloso) y “no puras” (fenotipo con elevada frecuencia de otros signos y síntomas neurológicos asociados a la ataxia). Se han tenido en cuenta únicamente las manifestaciones clínicas durante el inicio de la enfermedad por ser más preciso al no depender del tiempo de evolución de la misma y por ser más útil en la práctica clínica diaria para la evaluación de pacientes de reciente comienzo y diagnóstico etiológico desconocido. Para esta clasificación no han sido útiles los datos demográficos, como por ejemplo la edad de inicio de los síntomas, que no permite diferenciar o clasificar a los diferentes subtipos genéticos de SCA. La edad de inicio tiene en la mayoría de los subtipos genéticos un rango muy amplio, como por ejemplo desde el primer año de vida hasta la novena década de la vida. Tampoco los datos de neuroimágenes ni de anatomía patológica (se muestran en la sección de Apéndices 9.6 y 9.7) resultaron útiles para la nueva clasificación. Por lo tanto, el fenotipo clínico resultó ser el más adecuado para realizar una nueva clasificación.

6.4 Herramienta informática para orientación y predicción genética.

Se desarrolló una herramienta informática en formato de aplicación para teléfonos móviles con acceso libre y gratuito (AtaxiApp 2.0) para la orientación diagnóstica de los subtipos genéticos más probables al inicio y durante la evolución de la enfermedad.

6.4.1 Algoritmo.

Mediante un algoritmo tipo bayesiano se implementó un sistema para ordenar cada subtipo genético según su peso relativo. Este algoritmo se implementó teniendo en cuenta la frecuencia relativa con que se han reportado las manifestaciones clínicas dentro de cada subtipo genético. El criterio de orden se ha definido para brindar una orientación diagnóstica de los subtipos genéticos más relevantes según los signos clínicos observados, basado en las publicaciones reportadas en la presente revisión sistemática. No refleja un cálculo probabilístico, por lo cual el algoritmo no brinda indicadores de confianza ni error. Para la implementación del sistema de ordenación se ha restringido la presentación a las manifestaciones clínicas que obtuvieron una potencia estadística suficiente para la comparación de frecuencias entre los diferentes subtipos genéticos y que fueran detalladas en un apartado precedente (capítulo 6.3.2: Durante la evolución de la enfermedad). Las mismas fueron agrupadas en 9 grupos, presentes en 30 subtipos diferentes de SCA.

En función de los datos relevados se ha generado una matriz de 57x30 la cual refleja en cada entrada la frecuencia relativa de cada signo clínico durante la

evolución de la enfermedad, definida como el cociente entre número de casos con el signo presente y número de casos totales analizados. Adicionalmente y utilizando el mismo algoritmo se ha generado una matriz con las frecuencias relativas presentes en el estadio de inicio de la enfermedad. Se brinda la posibilidad de selección de una u otra matriz (inicio de la enfermedad o durante la evolución de la misma), conforme al análisis deseado: el médico podrá utilizar esta herramienta informática ante un paciente con síntomas de inicio o con los mismos evolucionados en el transcurso de la enfermedad.

Debido a la gran variabilidad entre el número de muestras reportadas y signos descriptos para cada SCA, se implementó una variable de corte (Nmin) que permite establecer el número mínimo de casos reportados a ser incluidos dentro del algoritmo. Si bien las publicaciones con mayor número de casos y signos descriptos son preferibles para estimaciones más realistas, se consideró la posibilidad de incluir los reportes menos frecuentes mediante un control dinámico e interactivo. El valor de Nmin afectará el orden presentado de las SCA conforme se incluyan o no las publicaciones con menos casos reportados.

La funcionalidad del algoritmo se ensayó mediante planillas de cálculo y luego fue implementado en lenguaje JAVA (Eclipse Java development tools) en una aplicación para entorno Android diseñada para ser usada en dispositivos móviles. Para el cómputo del peso relativo que se le otorga a cada SCA, una vez indicados los signos presentes a ser incluidos, se calcula el cociente entre la frecuencia relativa de cada manifestación clínica incluida en la SCA determinada y la sumatoria de todas las frecuencias relativas de dicha

manifestación clínica presente en todas las SCA [a]. De esta forma a cada signo incluido se le otorga un peso relativo para cada SCA en relación a su relevancia frente a todas las SCA en que el mismo esté presente. Queda entonces definido un conjunto de signos presentes en ciertas SCA, cada uno con un peso relativo asociado a cada SCA.

Para establecer el orden de relevancia de cada SCA de acuerdo a la contribución de los pesos relativos que le aportan sus signos presentes, se realiza el cociente entre la sumatoria de dichos pesos relativos y la sumatoria de las frecuencias relativas de todos los signos presentes en forma separada para cada SCA [b].

Una vez obtenidos los valores descriptos para cada SCA, se normalizan conforme a una sumatoria total de 100% [c] y se ordenan en una tabla para su presentación en orden decreciente.

$$pr(S_{i,j}) = \frac{fr(S_{i,j})}{\sum_{j=1}^n fr(S_{i,j})} \quad [a]$$

$$P(SCA_j) = \frac{\sum_{i=1}^m pr(S_{i,j})}{\sum_{i=1}^m fr(S_{i,j})} \quad [b]$$

$$P(SCA_j)_{N\%} = \frac{P(SCA_j)}{\sum_{j=1}^n P(SCA_j)} \times 100 \quad [c]$$

i: orden de fila en la matriz / *m*: cantidad de signos clínicos ordenados en filas de la matriz (57)

j: orden de columna en la matriz / *n*: cantidad de SCA ordenadas en columnas de la matriz (30)

SCA_j : SCA ordenada en la columna j de la matriz

$S_{i,j}$: signo i presente en la SCA_j

$fr(S_{i,j})$: frecuencia relativa del signo

$pr(S_{i,j})$: peso relativo del signo

$P(SCA_j)$: prioridad, orden de relevancia de la SCA_j conforme a los signos presentes

$P(SCA_j)_{N\%}$: prioridad de la SCA_j normalizada a 100%

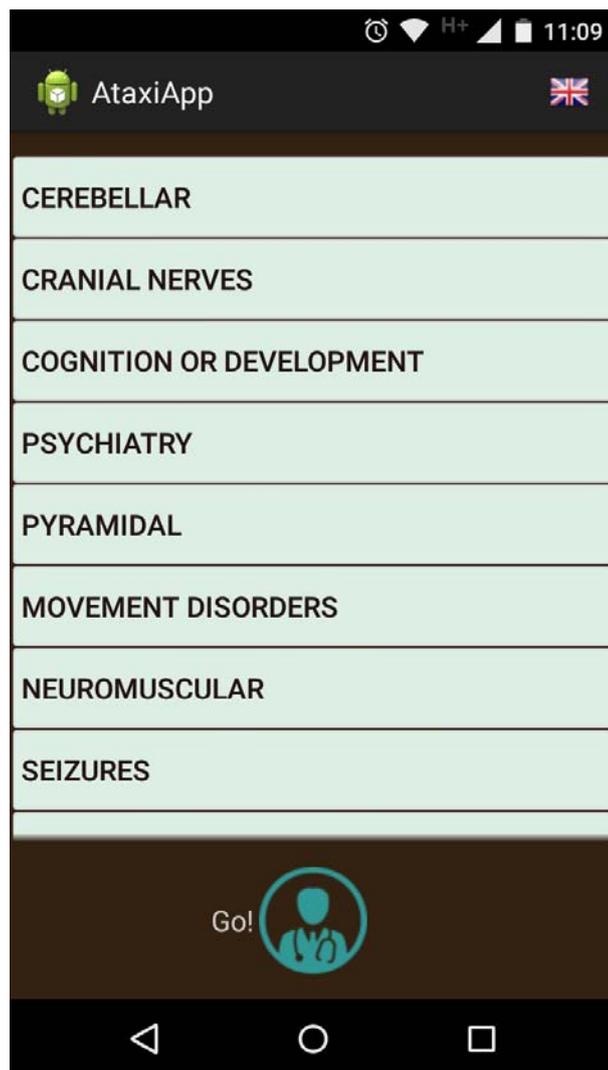
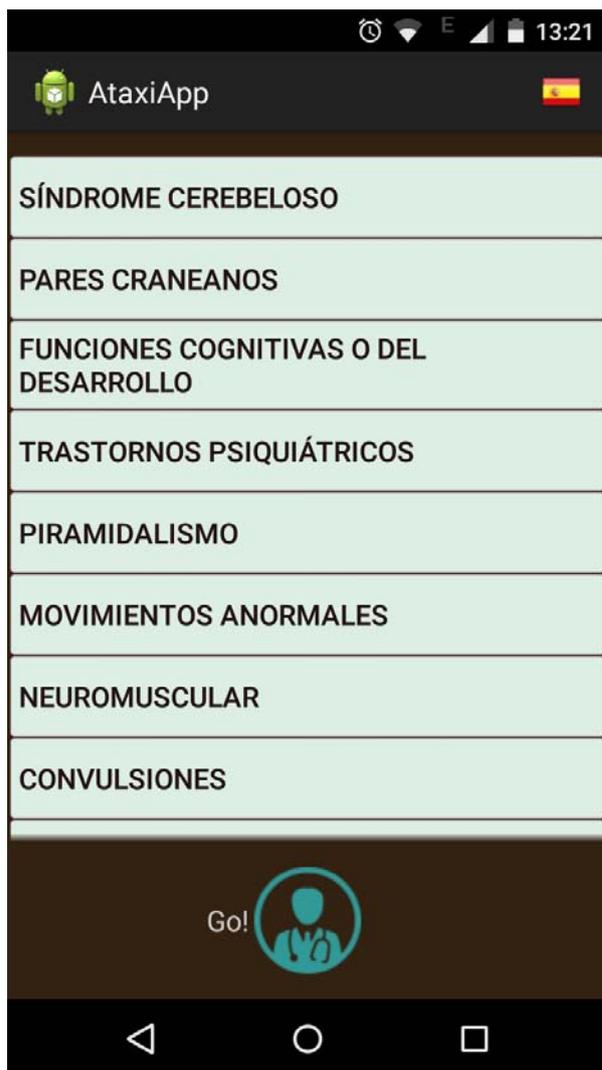
En la presentación de tabla se reportan todas las SCA que presentan los signos incluidos, teniendo en cuenta el Nmin descripto, resaltando los valores superiores a la mediana. Además se reportan la cantidad de casos incluidos en el cálculo del peso de cada SCA, definidos en forma arbitraria ("menos de 5"; "5 a 30"; "31 a 100"; "101 a 1000"; "más de 1000"). Se brinda también la opción alternativa de mostrar los resultados en un gráfico tipo torta.

Los resultados que esta herramienta informática arroja son de carácter orientativo y de ninguna manera la sola presencia o ausencia de determinadas manifestaciones clínicas diagnosticara o descartara un subtipo genético determinado.

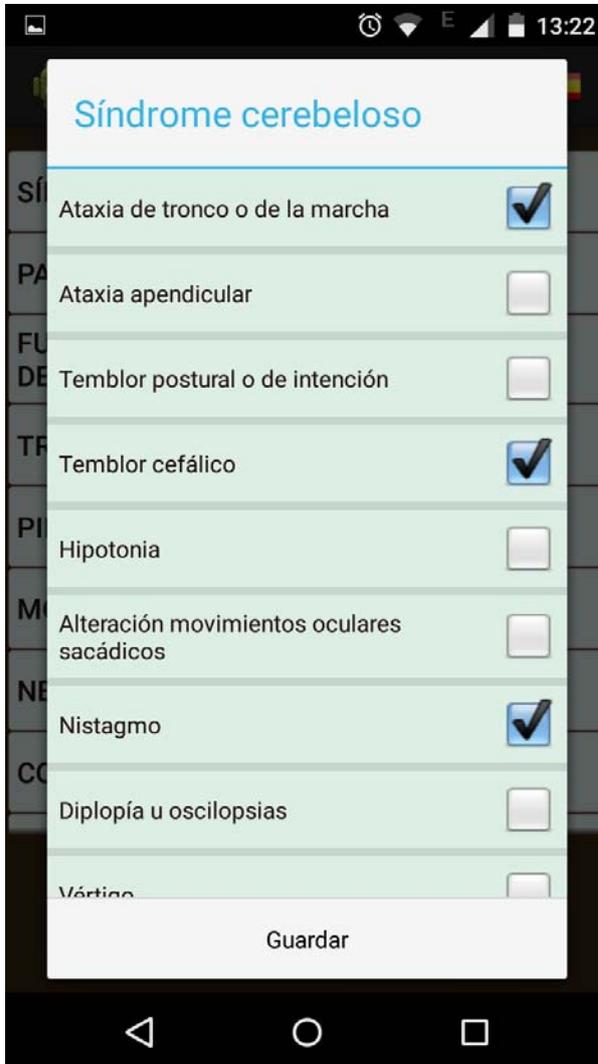
6.4.2 AtaxiApp 2.0

Esta aplicación móvil fue diseñada en los idiomas de español e inglés. Para fines ilustrativos se muestra únicamente la primera pantalla en ambos idiomas.

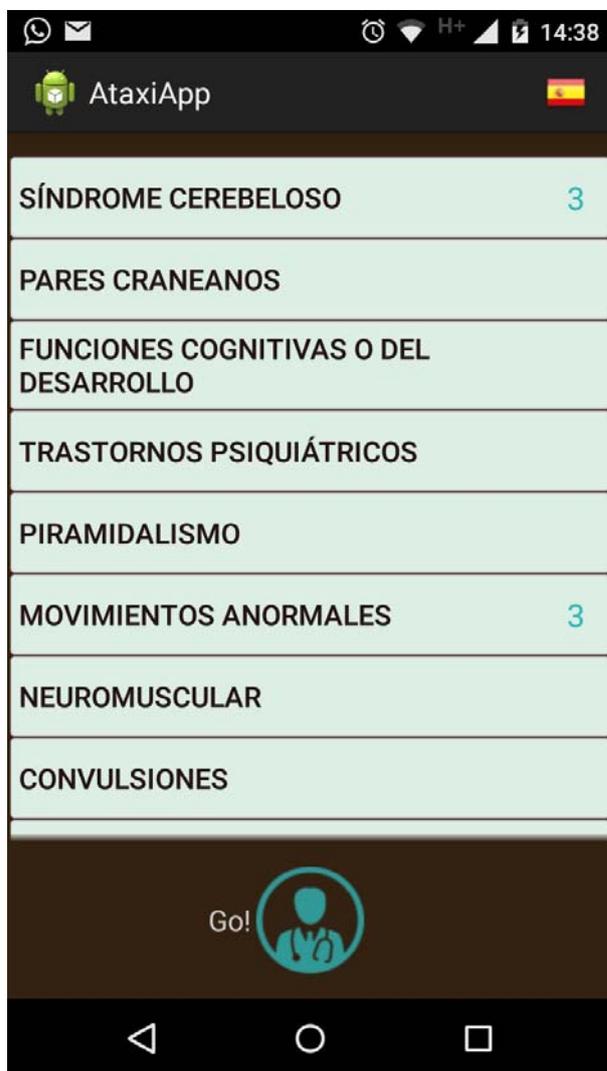
Primer paso: el usuario podrá seleccionar entre 9 grupos de síndromes clínicos.



Segundo paso: al seleccionar uno de los grupos de síndromes clínicos, se despliega un menú que contiene todas las manifestaciones clínicas incluidas en dicho síndrome.



Una vez seleccionadas las manifestaciones clínicas, en el menú principal se muestra el número de ítems seleccionados para cada grupo de síndromes.



Tercer paso: una vez que el usuario haya seleccionado todas las manifestaciones clínicas de los diferentes síndromes según lo que su paciente presente, se despliega la pantalla con los resultados obtenidos.

En este caso se incluyen todos los subtipos genéticos en los cuales las manifestaciones clínicas seleccionadas hayan sido reportadas en al menos 30 pacientes.



The screenshot shows the AtaxiApp interface on an Android device. The app title is "AtaxiApp" and the time is 14:21. A filter is set to ">=30". The results are displayed as a list of 8 items, each with a rank, a genetic subtype, and a percentage. The percentages are highlighted in blue.

Rank	Genetic Subtype	Cases	Percentage
1.	DRPLA	101-1000 Casos	18.2%
2.	SCA2	>1000 Casos	14.5%
3.	SCA17	101-1000 Casos	13.1%
4.	SCA12	101-1000 Casos	8.8%
5.	SCA3	>1000 Casos	7.2%
6.	SCA1	>1000 Casos	6.9%
7.	SCA28	31-100 Casos	5.3%
8.	SCA6	>1000 Casos	5.3%

Se ilustra en esta pantalla la posibilidad de seleccionar distintas opciones de reporte de resultados, según la cantidad de pacientes reportados en la literatura que hayan presentado las manifestaciones clínicas seleccionadas. En este caso se muestran todos los subtipos genéticos en los cuales las manifestaciones clínicas elegidas fueron reportadas en al menos 650 pacientes. De esta manera se puede “sensibilizar” por el número de pacientes reportados y utilizar esta variable del número de pacientes para orientar el subtipo genético más probablemente involucrado en un paciente determinado.



Se puede seleccionar para que se muestren únicamente los resultados en función de los síntomas de inicio, sin tener en cuenta los de la evolución de la enfermedad



Se brinda también la opción alternativa de mostrar los resultados en un gráfico tipo torta.



Las características técnicas de la herramienta informática en formato de aplicación para teléfonos móviles AtaxiApp 2.0 son:

Acceso: libre y gratuito a través del siguiente link:

<https://drive.google.com/open?id=0Bz0bBakusPuPUDA3VzluWmEza2s>

Alcance: sistema operativo Android 4.0 (versión Ice Cream Sandwich, API 14) o superior, presente en el 98% de los dispositivos Android.

Lenguaje y programa: Java en combinación con XML (Lenguaje de Marcado Extensible). Se utiliza el programa Eclipse, que es una plataforma de software compuesto por un conjunto de herramientas de programación de código abierto multiplataforma.

Librerías externas: Para la realización de los gráficos se usó una librería de código abierto denominada MPAndroidChart.

Almacenamiento de datos: actualmente se almacena en el teléfono móvil de cada usuario. En una próxima versión se almacenaran los datos en una base de datos en la “nube” mediante una librería de código abierto denominada Parse y su respectivo servidor (Parse Server), gratuito para el caudal de información requerida para esta aplicación.

6.4.3 Simulación de la aplicación con datos propios de pacientes.

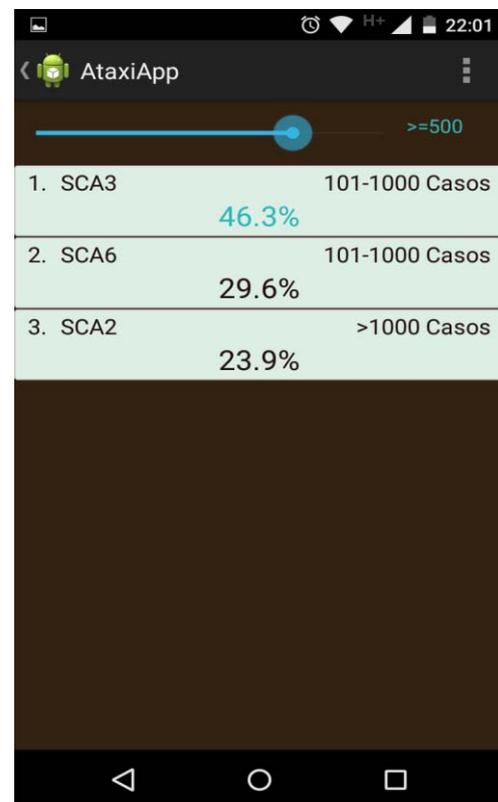
Una validación de esta herramienta informática podrá ser realizada en futuros estudios prospectivos con un número apropiado de pacientes. Debido a la baja prevalencia e incidencia de las SCA, se cuenta actualmente con la posibilidad de ofrecer a continuación los resultados de una simulación de la aplicación informática con datos retrospectivos extraídos de las historias clínicas de los pacientes con SCA evaluados en el servicio de Movimientos Anormales de FLENI.

La búsqueda en el sistema electrónico de historias clínicas de FLENI identifico a 17 pacientes con SCA, de los cuales 15 fueron diagnosticados, evaluados y registrados en las historias clínicas previo a la realización de este estudio. Debido a que estos 15 pacientes fueron evaluados por distintos médicos y de una manera no estandarizada, no se puede garantizar que el registro en las historias clínicas de las manifestaciones neurológicas de inicio y durante la evolución de la enfermedad, haya sido de manera precisa y completa. Por este motivo, se ofrecerá a continuación la simulación del funcionamiento de la aplicación con los datos clínicos de los restantes dos pacientes, que fueron recabados mediante la anamnesis y evaluados en el examen físico de manera sistemática por el autor de este trabajo de Tesis Doctoral durante el transcurso de la misma.

Caso clínico n°1:

- Sexo femenino
- Edad actual: 52 años.
- Edad de inicio: 44 años.
- Síntomas de inicio:
 - Ataxia de la marcha
 - Ataxia apendicular
 - Disartria
 - Calambres
- Otros signos y síntomas agregados durante la evolución de la enfermedad:
 - Diplopía
 - Nistagmo
 - Disfagia
 - Piramidalismo (hiperreflexia patelar y reflejo plantar extensor)
 - Parestesias en miembros inferiores
 - Incontinencia urinaria

Estos datos clínicos fueron introducidos en la aplicación AtaxiApp 2.0 que arrojó los siguientes resultados para las manifestaciones clínicas de inicio:



Se ilustra en las pantallas la posibilidad de seleccionar distintas opciones de reporte de resultados, según la cantidad de pacientes reportados en la literatura que hayan presentado las manifestaciones clínicas seleccionadas. En este caso se muestran los subtipos genéticos en los cuales las manifestaciones clínicas elegidas fueron reportadas en al menos 1, 30, 100 y 500 pacientes.

Para las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad:

Rank	Genetic Subtype	Percentage	Cases
1.	SCA3	7.0%	>1000 Casos
2.	SCA11	6.0%	5-30 Casos
3.	SCA6	5.9%	>1000 Casos
4.	SCA2	5.3%	>1000 Casos
5.	SCA1	4.9%	>1000 Casos
6.	SCA10	4.4%	101-1000 Casos
7.	SCA15-16	4.2%	31-100 Casos
8.	SCA13	4.1%	31-100 Casos

Rank	Genetic Subtype	Percentage	Cases
1.	SCA3	12.6%	>1000 Casos
2.	SCA6	7.0%	>1000 Casos
3.	SCA8	6.2%	101-1000 Casos
4.	SCA1	6.1%	>1000 Casos
5.	SCA2	5.9%	>1000 Casos
6.	SCA13	5.6%	31-100 Casos
7.	SCA17	5.5%	101-1000 Casos
8.	SCA28	5.4%	31-100 Casos



Diagnóstico genético confirmado en la paciente: SCA3

Caso clínico nº2:

- Sexo masculino
- Edad actual: 34 años.
- Edad de inicio: 31 años.
- Síntomas de inicio:
 - Ataxia de la marcha
 - Disartria
- Otros signos y síntomas agregados durante la evolución de la enfermedad:
 - Ataxia apendicular

- Calambres
- Temblor postural y de intención en ambas manos
- Diplopia
- Incontinencia urinaria
- Piramidalismo (hiperreflexia patelar y espasticidad en miembros inferiores)

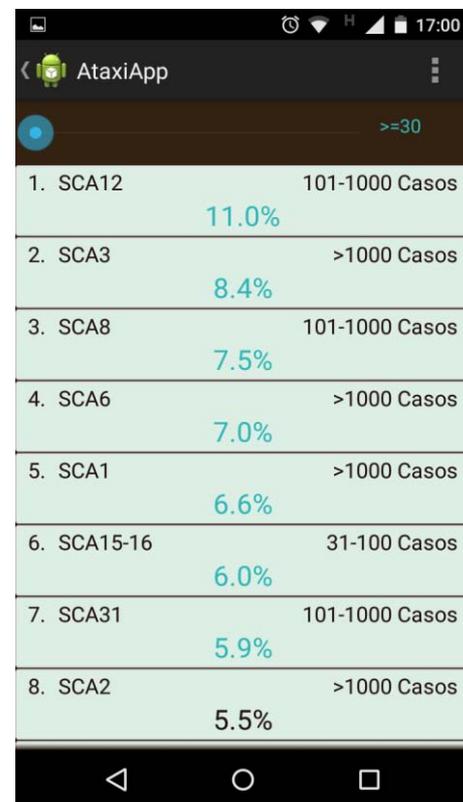
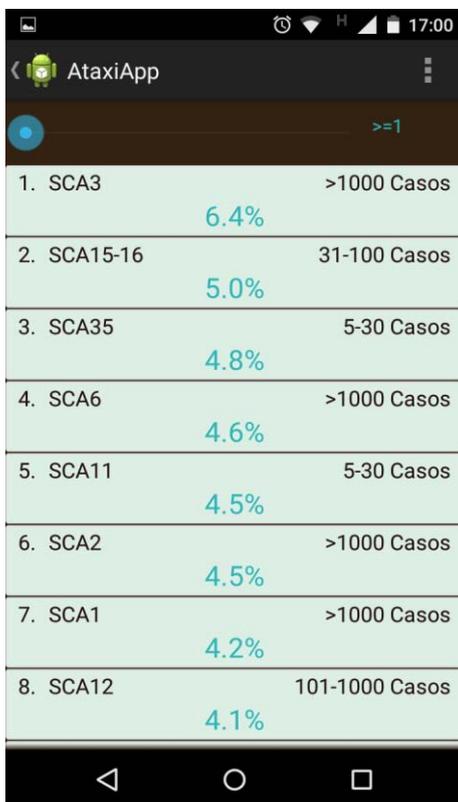
Estos datos clínicos fueron introducidos en la aplicación AtaxiApp 2.0 que arrojo los siguientes resultados para las manifestaciones clínicas de inicio:

Item	Percentage	Casos
1. SCA20	11.4%	5-30 Casos
2. SCA35	8.0%	5-30 Casos
3. SCA10	6.1%	31-100 Casos
4. SCA8	5.7%	31-100 Casos
5. SCA31	5.1%	101-1000 Casos
6. SCA36	4.3%	31-100 Casos
7. SCA6	3.9%	101-1000 Casos
8. SCA11	3.8%	5-30 Casos

Item	Percentage	Casos
1. SCA10	12.2%	31-100 Casos
2. SCA8	11.2%	31-100 Casos
3. SCA31	10.5%	101-1000 Casos
4. SCA36	8.9%	31-100 Casos
5. SCA6	7.9%	101-1000 Casos
6. SCA1	7.6%	101-1000 Casos
7. SCA17	7.4%	101-1000 Casos
8. SCA14	6.7%	31-100 Casos



Para las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad:





Diagnóstico genético confirmado en el paciente: SCA1

Discusión.

Este trabajo de Tesis Doctoral incluyó una revisión sistemática de la literatura que posibilitó conocer la extensión de las manifestaciones clínicas de todos los subtipos genéticos reportados al momento de su realización y permitió el desarrollo de una nueva clasificación clínica, el diseño de algoritmos diagnósticos y la creación de una herramienta informática en formato de aplicación para telefonía móvil de acceso libre y gratuito. Esta es la primera revisión sistemática publicada que incluyó todas las manifestaciones clínicas reportadas del listado completo de subtipos genéticos. Dos revisiones anteriores habían sido realizadas limitándose únicamente a SCA7 y a DRPLA^{114, 115}. Nuestra revisión sistemática se realizó además siguiendo el procedimiento estandarizado de la declaración PRISMA¹¹⁰, lo que le otorga la más alta calidad metodológica. Otras fortalezas fueron la utilización de múltiples bases de datos electrónicas para una selección completa de las publicaciones disponibles, la extensión de la búsqueda a publicaciones en variados idiomas y la inclusión exclusiva de pacientes con confirmación genética. Todo esto permite incrementar el poder y la precisión de las estimaciones, así como la consistencia y la generalización de los resultados. Finalmente, se utilizaron métodos estadísticos estrictos para evitar errores tipo alfa e insuficiente poder estadístico y se realizaron cálculos de potencia para detectar y excluir manifestaciones clínicas para las cuales las comparaciones entre variables no fuera posible debido a un tamaño muestral insuficiente.

Las SCA son un grupo de trastornos neurodegenerativos que presentan manifestaciones clínicas muy heterogéneas. En esta revisión sistemática de la

literatura se determinó la frecuencia de las diversas características clínicas en los distintos subtipos genéticos de SCA. La ataxia de tronco o de la marcha fue la manifestación clínica más frecuente al inicio y durante la evolución de la enfermedad. La ataxia se presentó en la mitad de los casos en asociación a otros signos y síntomas clínicos, como fuera descrito previamente⁶⁵. Algunos subtipos genéticos comenzaron más frecuentemente con signos y síntomas extra cerebelosos, como por ejemplo el temblor postural y de intención en SCA12 y SCA27, el trastorno visual por retinopatía en SCA7, el retraso madurativo en SCA13 y convulsiones en DRPLA. La ataxia apendicular y el temblor postural o de intención no son comunes al inicio de la enfermedad, pero sí durante la evolución de la misma. Algunos hallazgos clínicos de esta revisión sistemática pueden, en ciertos aspectos, no reflejar lo observado en ocasiones en la práctica clínica diaria o en lo publicado en muchos artículos. Por ejemplo, la diplopía es común en etapas tempranas de SCA3, pero se encontró una elevada frecuencia de dicho síntoma durante la evolución de la enfermedad y no al inicio de la misma. De modo semejante, la amiotrofia es un signo frecuente de observar en etapas tardías de SCA1 y es mencionado como una característica típica de este subtipo genético, pero no se encontró en esta revisión sistemática que fuera significativamente más frecuente que en otros subtipos genéticos durante la evolución de la enfermedad. Esto podría explicarse en que la frecuencia de las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad no pudo ser evaluada en distintas etapas de la misma por ser esto inusualmente descrito en las diferentes publicaciones incluidas. Otro ejemplo de esta discordancia entre lo hallado en esta revisión sistemática y lo que previamente se asumía basado en reportes de casos o

revisiones no estructuradas es lo que ocurre con los subtipos genéticos SCA10 y SCA17 que usualmente se asocian con convulsiones durante la evolución de la enfermedad^{15, 16, 116, 117} y que no mostraron una significativa elevada frecuencia de las mismas. Esto podría ser explicado como lo que ocurre en SCA10, en que las convulsiones fueron infrecuentes en un estudio que comprendió un número amplio de pacientes¹¹⁸, lo que se contrapone con otros reportes de aislados casos.

La ataxia, una característica clínica que se incluye dentro de los movimientos anormales, se observó frecuentemente en asociación con otros movimientos anormales o involuntarios, como por ejemplo parkinsonismo, distonia, corea y mioclonos, entre otros. En pacientes con ataxia y parkinsonismo, la afectación de la vía nigroestriada observada en estudios de imágenes funcionales como SPECT o PET puede explicar la presencia en muchos pacientes de un parkinsonismo con variado grado de respuesta a fármacos dopaminérgicos y el desarrollo en ciertos casos de fluctuaciones motoras o disquinesias⁷²⁻⁷⁴. La presencia de estos hallazgos y las similitudes observadas con los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, aún no han sido clarificados en la literatura. Recientemente se han encontrado variantes en el gen de la glucocerebrosidasa en pacientes parkinsonianos con SCA3, al igual a lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson¹¹⁹.

Los datos demográficos como el género, la edad de inicio de los síntomas o la región geográfica no demostraron ser útiles para predecir el subtipo genético involucrado. Los subtipos genéticos frecuentes o aquellos infrecuentes, pero

reportados en varias familias no se diferencian en relación al género y a la edad de inicio de los síntomas siendo generalmente el comienzo de la enfermedad en la cuarta década de la vida. Algunos subtipos genéticos como SCA5, SCA7, SCA13, SCA18, SCA19-22, SCA21, SCA25, SCA27 y SCA28 suelen observarse en pacientes con inicio de los síntomas antes de los 30 años, mientras que SCA6, SCA11, SCA20, SCA23, SCA31, SCA35 y SCA36 suelen tener un comienzo en la quinta o sexta década de la vida. Los subtipos genéticos más frecuentes (ej.: SCA1, SCA2 y SCA3) tienen distribución universal, mientras que muchos subtipos genéticos infrecuentes y reportados en aisladas familias han sido descritos principalmente en Europa y Asia. En América Latina se observan los subtipos genéticos más prevalentes, como SCA1, SCA2 y SCA3 y también el subtipo genético SCA10, que no fue reportado aun fuera de América. Los estudios de neuroimágenes tampoco son útiles para inferir el subtipo genético involucrado, al ser la atrofia cerebelosa un hallazgo común en los diferentes subtipos genéticos, seguido en menor frecuencia por la atrofia de tronco encefálico y de cerebro. La excepción es el subtipo genético SCA20 que como característica distintiva se asocia a calcificaciones en los núcleos dentados.

Este estudio confirmó el marcado solapamiento de numerosas manifestaciones clínicas presentes en la mayoría de los subtipos genéticos y la asociación de determinadas manifestaciones clínicas extracerebelosas con ciertos subtipos genéticos reportada en reportes de casos o en revisiones no estructuradas ni sistemáticas^{3, 5, 6, 120-124}. En este estudio se encontró que los subtipos genéticos presentan algunas manifestaciones clínicas distintivas y/o con una significativa

mayor o menor proporción en relación a otros subtipos genéticos. Esto permite inferir o predecir a partir de la presencia o ausencia de determinados síntomas clínicos que subtipos genéticos podrían sospecharse en un paciente determinado y en consecuencia solicitar dichos estudios genéticos en primera instancia. A partir de la identificación de las manifestaciones clínicas distintivas y/o con una significativa mayor o menor proporción en relación a otros subtipos genéticos, se propuso y publicó una nueva clasificación clínica de las SCA que podría eventualmente ser más útil en la práctica clínica diaria que la clasificación genética actual y la desactualizada clasificación clínica de Harding^{4, 98, 104}. La clasificación clínica propuesta divide a los subtipos genéticos en dos grupos según las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad: aquellos subtipos con un síndrome cerebeloso predominantemente aislado (formas “puras”), es decir, con escasos o sin signos y síntomas extracerebelosos y aquellos subtipos con un predominio importante de características clínicas extra cerebelosas asociadas a ataxia⁴. La asignación a formas “puras” o “no puras o mixtas” debe ser tomada con cuidado debido a que muchos subtipos genéticos han sido descritos hasta el momento en aislados pacientes de unas pocas familias, lo que puede ser modificado en un futuro cuando más pacientes sean diagnosticados y reportados. El motivo de clasificar a los subtipos genéticos en dos grupos según la presencia o no de otras manifestaciones clínicas asociadas a la ataxia, se puede apoyar también en que ambos grupos pueden diferenciarse también por una progresión de la enfermedad más rápida en aquellos formas “mixtas”, como SCA1, SCA2 y SCA3 en comparación con los subtipos que contienen un síndrome cerebeloso “puro”, según lo observado en un estudio

multicéntrico a gran escala¹²⁵. Esta clasificación clínica propuesta busca simplificar la clasificación genética. La misma es difícil de recordar, anti-intuitiva, utiliza una numeración correlativa conforme al momento de su descripción en el tiempo, sin embargo omite algunos sufijos numéricos (ej.: SCA9, SCA24, SCA33 y SCA39) y el subtipo genético DRPLA no tiene asignado un número de SCA.

Algunos síntomas clínicos asociados al síndrome cerebeloso pueden orientar y acotar el número de subtipos genéticos a sospechar ante un paciente determinado. Por ejemplo, la presencia de mioclono en un paciente con ataxia orienta en primera instancia a pensar que el subtipo genético involucrado en dicho paciente podría ser SCA14. Al haber un solapamiento clínico tan amplio entre los diferentes subtipos clínicos, no se puede descartar que dicho paciente no presente otro subtipo genético, en el que el mioclono también ha sido reportado, aunque con menor frecuencia, como por ejemplo: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA15-16, SCA17, SCA19-22, SCA36 y DRPLA. Tampoco se puede *a priori* descartar los demás subtipos genéticos, teniendo en cuenta que podría ser el primer paciente con ataxia y mioclono asociado a otro subtipo genético en el que el mioclono aún no ha sido reportado. Las clasificaciones en medicina ser imperfectas y tienen comúnmente un ordenamiento arbitrario, subjetivo o impreciso¹²⁶. El médico Jeffrey Vance lo resumió con la siguiente frase: "Science loves classification, but Nature doesn't care". La clasificación clínica de las SCA que proponemos dista de ser perfecta, pero ha sido desarrollada de manera estructurada y con datos completos de numerosas publicaciones y con el fin de ser útil como guía para reducir el

número de subtipos genéticos a considerar ante un paciente determinado y de esta manera acotar la selección de estudios genéticos, lo que podría redituarse en un beneficio costo-efectivo.

Con fines didácticos y orientativos se realizaron además algoritmos clínicos según las principales manifestaciones clínicas para facilitar al médico la orientación del posible diagnóstico del subtipo genético de un paciente determinado previo a la realización del estudio genético. Se presenta un algoritmo para las características clínicas al inicio de la enfermedad y otros con los principales síndromes extracerebelosos presentes durante la evolución de la enfermedad: deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas, parkinsonismo, distonia, corea y piramidalismo. Otros algoritmos similares fueron publicados previamente, pero sin seguir una metodología sistemática y limitándose a los subtipos genéticos más frecuentes^{5, 122, 127}.

El principal desarrollo de este trabajo es la creación de una herramienta informática en formato de aplicación para teléfonos móviles denominada AtaxiApp 2.0 para la rápida orientación y predicción diagnóstica en el consultorio de los subtipos genéticos más probables ante un paciente que presenta determinados signos y síntomas. Los resultados que esta herramienta informática arroja son de carácter orientativo y de ninguna manera la sola presencia o ausencia de determinadas manifestaciones clínicas diagnosticara o descartara un subtipo genético determinado. Futuros estudios podrían validar esta herramienta informática a la práctica clínica diaria para seleccionar los estudios genéticos a solicitar en función de los subtipos genéticos más

probables en un paciente determinado. En función de todo lo expuesto previamente, recomendamos que el estudio genético inicial en todo paciente con ataxia esporádica o familiar incluya los subtipos genéticos SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 por ser claramente los más frecuentes e incluir otros subtipos genéticos según las manifestaciones clínicas asociadas utilizando como guía la nueva clasificación clínica propuesta y/o la herramienta informática en formato de aplicación para teléfonos móviles.

7.1 Limitaciones del estudio.

Como se mencionara previamente, la clasificación clínica, los algoritmos y la herramienta informática tienen un carácter orientativo de los subtipos genéticos que con mayor probabilidad puedan estar involucrados en un paciente con determinados signos y síntomas e incluye las limitaciones e imprecisiones inherentes a las clasificaciones en medicina. Como toda revisión sistemática, la misma no escapa al sesgo de publicación, en la que por ejemplo se reporten preferentemente aquellos pacientes o series de pacientes con manifestaciones clínicas previamente no asociadas a un subtipo genético determinado o a subtipos genéticos infrecuentes, siendo menos probable la publicación de casos de pacientes con manifestaciones clínicas habituales de subtipos genéticos comunes. Otra limitación fue la imposibilidad de obtener un 4% de las publicaciones que *a priori* podrían haber contenido información clínica de pacientes con confirmación genética de algún subtipo genético de SCA. Esto se debió en gran medida a que dichas publicaciones fueron mayormente publicadas en las décadas del '70 u '80 y por tal motivo no están disponibles en formato electrónico. Sin embargo, la importancia de esta limitación es

menor, considerando que la proporción de publicaciones con probable información clínica que se perdió se reduce a menos de 1% de todas las publicaciones incluidas, teniendo en cuenta que únicamente el 45% de todas las publicaciones obtenidas contenían información clínica. La información no disponible por no haber podido obtener acceso a estas publicaciones incluía únicamente a los subtipos genéticos más frecuentes (SCA1, SCA2 y SCA3) y por lo tanto, la magnitud de pérdida de información es insignificante teniendo en cuenta que para estos tres subtipos genéticos se dispuso de las publicaciones con información de 8343 pacientes.

Otra limitación fue que la frecuencia y distribución de las publicaciones incluidas no refleja de manera exacta la prevalencia de los diferentes subtipos genéticos de SCA en los diferentes continentes al contener un sesgo de publicación. Por otro lado algunas manifestaciones clínicas como el deterioro cognitivo pudieron haber sido diagnosticados por los respectivos autores de las publicaciones sin herramientas diagnósticas estandarizadas o utilizando escalas diversas, lo cual dificulta la unificación de criterios. Además, ciertas características clínicas como los trastornos psiquiátricos pudieron no haber sido evaluados de manera rutinaria en todos los pacientes publicados. Sin embargo, muchos signos y síntomas son tan evidentes, que el sesgo de subreporte en estos casos sería poco probable. Además, la ausencia de determinadas manifestaciones clínicas se incluyó en la base de datos únicamente cuando la ausencia de las mismas hubiera sido explícitamente mencionada en las publicaciones. Los resultados obtenidos en relación a las imágenes funcionales dopaminérgicas o la respuesta a fármacos dopaminérgicos en pacientes con

parkinsonismo o distonia deben ser tomados con precaución debido a un posible sesgo de publicación al ser reportados en menos de la mitad de los pacientes con parkinsonismo o distonia. La información demográfica, de neuroimágenes y de anatomía patológica presenta el sesgo de selección, debido a que se incluyeron únicamente aquellas publicaciones con información clínica, pudiendo haberse dejado de lado aquellas que reportaban únicamente datos demográficos. Finalmente, la simulación del funcionamiento de la herramienta informática pudo ser realizada con datos clínicos obtenidos de manera retrospectiva y de escasos pacientes. La potencial utilidad de dicha aplicación informática será comprobada en futuros estudios prospectivos.

7 Conclusiones.

En base a las hipótesis y objetivos planteados y a los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral, se ofrecen las siguientes conclusiones:

- Se determinó el número de manifestaciones clínicas y su frecuencia en cada subtipo genético de SCA y el solapamiento de las distintas manifestaciones clínicas entre todos los subtipos genéticos. La ataxia de tronco o de la marcha fue la manifestación clínica más frecuente al inicio y durante la evolución de la enfermedad.
- Se estableció la relación entre la ataxia y otras características clínicas, especialmente otros tipos de movimientos anormales. La ataxia se presentó comúnmente al inicio y durante la evolución de la enfermedad en la mayoría de los subtipos genéticos en asociación a otros signos y síntomas clínicos. Algunos subtipos genéticos comenzaron más frecuentemente con signos y síntomas extra cerebelosos.
- Los estudios de neuroimágenes y de anatomía patológica determinaron que la atrofia de cerebelo es el hallazgo más frecuente, seguido por la atrofia del tronco encefálico y del cerebro. Los subtipos genéticos debidos a mutaciones puntuales presentan usualmente atrofia cerebelosa en ausencia o escasa atrofia de tronco encefálico y cerebro, a diferencia de los subtipos genéticos debidos a expansión de tripletes repetidos que comúnmente presentan atrofia encefálica generalizada.
- Ciertos subtipos genéticos de SCA presentaron algunas manifestaciones clínicas distintivas y/o con una significativa mayor o menor proporción en relación a otros subtipos genéticos.

- Se propuso una nueva clasificación clínica de las SCA que podría ser más útil en la práctica clínica diaria que la clasificación genética.
- Se crearon algoritmos clínicos según las principales manifestaciones clínicas para facilitarle al médico la orientación del posible diagnóstico del subtipo genético de un paciente determinado previo a la realización del estudio genético.
- Se logró desarrollar una herramienta informática en formato de aplicación para teléfonos móviles para la rápida orientación y predicción diagnóstica en el consultorio de los subtipos genéticos más probables según el fenotipo clínico y así solicitar el o los estudios genéticos más probables ante un paciente determinado.

A pesar del solapamiento de numerosas manifestaciones clínicas entre los diferentes subtipos genéticos de SCA, existen características clínicas distintivas de ciertos subtipos genéticos que permiten, mediante una nueva clasificación clínica, de algoritmos clínicos y/o de una herramienta informática, orientar o predecir el subtipo genético involucrado en pacientes con SCA a través del fenotipo clínico. En la práctica clínica diaria esto acotara la sospecha diagnóstica de un paciente determinado a un reducido número de subtipos genéticos, lo que podría eventualmente reducir marcadamente la indicación de numerosos estudios genéticos y limitarlos a aquellos subtipos genéticos más probables según el fenotipo clínico.

Perspectivas futuras:

Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral pueden ser la base de futuros estudios que permitan validar la nueva clasificación clínica propuesta y la herramienta informática en formato de aplicación para teléfonos móviles con datos clínicos y genéticos de pacientes evaluados en la práctica clínica diaria de manera prospectiva. Futuros estudios a gran escala que evalúen de manera sistemática el amplio número de manifestaciones clínicas asociadas a ataxia serán necesarios para mejorar las distinciones de los diferentes subtipos genéticos entre sí.

8 Apéndices

9.1 Principales causas de ataxia.

Tabla 9.1.1. Principales causas de ataxia adquirida y congénita.

Entidad clínica	Principales y más distintivas manifestaciones clínicas asociadas a ataxia y/o a disartria
<i>Adquiridas</i>	
Déficit de vitaminas B1 o B12	Confusión, estupor, coma, trastornos sensitivos, mielopatía, neuropatía periférica, deterioro cognitivo, dolor de lengua, síntomas gastrointestinales
Intoxicación por tóxicos (ej.: solventes, mercurio, tolueno, pesticidas)	Confusión, estupor, coma, temblor de intención, nistagmo, neuropatía periférica, trastornos psiquiátricos, convulsiones, insuficiencia renal
Intoxicación por fármacos (ej.: litio, fenitoína, carbamazepina)	Confusión, estupor, coma, temblor de intención, nistagmo, neuropatía periférica, corea, síntomas sistémicos de hipersensibilidad, hepatopatía
Degeneración cerebelosa alcohólica	Neuropatía periférica, amiotrofia, cambios pigmentación piel, pérdida de peso, hepatopatía
Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Temblor de intención, nistagmo, oftalmoparesia, alteración movimientos sacádicos, deterioro cognitivo
Neoplasia primaria o secundaria SNC - Meningitis carcinomatosa	Variable según localización de lesiones
Encefalitis autoinmune (ej: anti-GAD, anti-NMDA, anti-canales potasio)	Confusión, estupor, coma, nistagmo, trastornos psiquiátricos, corea, distonía, deterioro cognitivo, convulsiones, rigidez, diabetes, tiroiditis
Enfermedad celiaca: ataxia por gluten	Neuropatía periférica, cefalea, síntomas gastrointestinales, dermatitis herpetiforme, osteopenia
Siderosis superficial	Hipoacusia, deterioro cognitivo, piramidalismo, trastornos urinarios
Enfermedad de Fahr	Parkinsonismo, ataxia de la marcha, disartria, corea, hiperreflexia, deterioro cognitivo, depresión.
(Para) Infeccioso (ej: Whipple, HIV, EBV, Lyme, síndrome Miller-Fisher)	Oftalmoparesia, neuropatía periférica, convulsiones, deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos, mioclonos, síntomas gastrointestinales, artralgias
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras infecciones	Deterioro cognitivo rápidamente progresivo, trastornos visuales, piramidalismo, parkinsonismo, mioclonias, mutismo acinético
Atrofia multisistémica (principalmente MSA-C)	Disautonomía, piramidalismo, alteración movimientos sacádicos, temblor, parkinsonismo, hipofonía, estridor laríngeo, apneas
Esclerosis múltiple	Variable según localización de lesiones
Ataque cerebral isquémico o hemorrágico	Variable según localización de lesiones
<i>Congénitas</i>	
Síndrome de Joubert 1 – clásico (INPP5E)	Retraso neuromadurativo, nistagmo, alteración movimientos sacádicos, coloboma, apraxia oculomotora, dismorfia facial, malformaciones, trastornos psiquiátricos, hiperpnea
Síndrome de Gillespie (PAX6)	Retraso neuromadurativo, aniridia, dismorfia facial
Malformación de Dandy Walker (Duplicaciones o deleciones)	Retraso neuromadurativo, nistagmo, compromiso de diversos pares craneanos, malformaciones diversas, convulsiones

Tabla 9.1.2. Principales causas de ataxia de herencia autosómica dominante.

Entidad clínica	Principales y más distintivas manifestaciones clínicas asociadas a ataxia y/o a disartria
SCA1 (ATXN1)	Oftalmoparesia, alt mov sacadicos, nistagmo, temblor, piramidalismo, amiotrofia, trast sensitivo, trastorno urinario, pie cavo, pseudoexoftalmos
SCA2 (ATXN2)	Oftalmoparesia, alt mov sacadicos, temblor, neuropatía, amiotrofia, parkinsonismo, mioquimias, trastorno urinario, pie cavo, pseudoexoftalmos
SCA3 – Machado-Joseph (ATXN3)	Oftalmoparesia, alt mov sacadicos, nistagmo, temblor, neuropatía, piramidalismo, amiotrofia, parkinsonismo, distonia, pie cavo, pseudoexoftalmos
SCA4	Alteración movimientos sacadicos, neuropatía periférica, trastornos sensitivos
SCA5 (SPTBN2)	Nistagmo, temblor postural y de intención, trastornos sensitivos, distonia, mioquimias
SCA6 (CACNA1A)	Alteración movimientos sacadicos, nistagmo, neuropatía periférica
SCA7 (ATXN7)	Oftalmoparesia, alt mov sacadicos, nistagmo, retinitis pigmentaria, hipoacusia, trastorno sensitivo, amiotrofia, deterioro cognitivo, ptosis, piramidalismo
SCA8 (ATXN8 – ATXN8OS)	Oftalmoparesia, alteración mov sacadicos, nistagmo, temblor postural y de intención, piramidalismo
SCA10 (ATXN10)	Alteración movimientos sacadicos, nistagmo, trastornos psiquiátricos, convulsiones
SCA11 (TTBK2)	Nistagmo, piramidalismo
SCA12 (PPP2R2B)	Temblor postural y de intención, piramidalismo
SCA13 (KCNC3)	Piramidalismo, deterioro cognitivo, retraso neuromadurativo, convulsiones
SCA14 (PRKCG)	Alteración movimientos sacadicos, piramidalismo, trastornos sensitivos, distonia, mioclonias, deterioro cognitivo
SCA15-16 (ITPR1)	Alteración movimientos sacadicos, nistagmo, temblor postural y de intención, piramidalismo
SCA17 (TBP)	Piramidalismo, parkinsonismo, distonia, corea, deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos, trastornos urinarios, convulsiones
SCA18 (IFRD1)	Hipoacusia, piramidalismo, neuropatía periférica, trastornos sensitivos, pie cavo
SCA19-22 (KCND3)	Oftalmoparesia, nistagmo, neuropatía periférica, deterioro cognitivo
SCA20 (Duplicación 11q12.2-11q12.3)	Alteración movimientos sacadicos, piramidalismo, parkinsonismo, distonia, disfonía espasmódica, mioclono palatino
SCA21 (TMEM240)	Alteración movimientos sacadicos, neuropatía periférica, parkinsonismo, deterioro cognitivo
SCA23 (PDYN)	Temblor postural y de intención, piramidalismo, trastornos sensitivos, pie cavo
SCA25	Nistagmo, neuropatía periférica, trastornos sensitivos, pie cavo
SCA26 (EEF2)	Oftalmoparesia, alteración movimientos sacadicos
SCA27 (FGF14)	Nistagmo, temblor postural y de intención, deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos, disquinesias orofaciales, pie cavo
SCA28 (AFG3L2 (heterocigotos)	Oftalmoparesia, ptosis, piramidalismo
SCA29	Retraso neuromadurativo
SCA30	Alteración movimientos sacadicos, piramidalismo

SCA31 (BEAN1)	Hipoacusia, piramidalismo, trastornos sensitivos
SCA32	Deterioro cognitivo, azoospermia con atrofia testicular
SCA34 (ELOVL4)	Lesiones cutáneas típicas de eritroqueratodermia variabilis (lesiones eritematosas e hiperqueratosis), neuropatía periférica, nistagmo, temblor
SCA35 (TGM6)	Alteración movimientos sacadicos, piramidalismo, temblor postural y de intención, distonia, parálisis pseudobulbar
SCA36 (NOP56)	Alteración movimientos sacadicos, hipoacusia, piramidalismo, amiotrofia, fasciculaciones linguales
SCA37	Oftalmoparesia (> mirada vertical), alteración movimientos sacadicos, nistagmo, temblor postural y de intención, disfagia
SCA38 (ELOVL5)	Nistagmo, alteración movimientos sacadicos, neuropatía periférica, trastornos sensitivos, debilidad muscular distal, temblor postural o de intención
SCA40 (CCDC88C)	Alteración movimientos sacadicos, temblor postural o de intención, piramidalismo, oftalmoparesia, paraparesia espástica
DRPLA (Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) (ATN1)	Piramidalismo, distonia, corea, mioclonias, deterioro cognitivo, retraso neuromadurativo, trastornos psiquiátricos, convulsiones

Episódicas

EA1 (KCNA1)	Segundos a minutos de duración, sin síntomas asociados. Gatillos: ejercicio o estrés. Interictal: mioquimias
EA2 (CACNA1A)	Horas-días de duración: vértigo, vómitos, cefalea, debilidad, distonia, convulsiones. Interictal: nistagmo. Gatillos: ejercicio o alcohol.
EA3	Un minuto a 6 horas de duración con acufenos, diplopía, vértigo y cefalea asociados. Interictal: mioquimias
EA4 – Ataxia episódica tipo 4 o ataxia periódica vestibulo-cerebelosa	Segundos a horas de duración con vértigo y diplopía. Interictal: nistagmo
EA5 (CACNBB4)	Horas de duración con vértigo asociado. Interictal: nistagmo y disartria
EA6 (SLC1A3)	Horas-días de duración con vómitos, vértigo, diplopía, diplopía. Interictal: nistagmo, cefalea y convulsiones
EA7	Horas-días de duración con vértigo, disartria y debilidad. Interictal: asintomático. Gatillos: ejercicio o excitación.

Ataxia espástica

SPAX1 (VAMP1)	Paraparesia espástica, oftalmoparesia, alteración movimientos sacadicos, ptosis, piramidalismo, hipopalestesia, distonia
SPAX7	Paraparesia espástica, miosis pupilar arreactiva, nistagmo, piramidalismo

Tabla 9.1.3. Principales causas de ataxia de herencia autosómica recesiva.

Entidad clínica	Principales y más distintivas manifestaciones clínicas asociadas a ataxia y/o a disartria
Ataxia de Friedreich (FXN)	Alteración mov sacadicos, nistagmo, atrofia óptica, hipoacusia, piramidalismo, neuropatía, amiotrofia, corea, miocardiopatía, pie cavo, escoliosis, DBT
Ataxia telangiectasia – Síndrome de Louis-Bar (ATM)	Apraxia oculomotora, telangiectasias, temblor, distonia, corea, mioclonias, neuropatía periférica, amiotrofia, inmunodeficiencia, neoplasias, hipogonadismo
Niemann-Pick tipo C (NPC1 o NPC2)	Oftalmoparesia, retraso neuromadurativo, deterioro cognitivo, piramidalismo, distonia, convulsiones, trast psiquiátricos, cataplexia gelástica, hepatopatía
NBIA tipo 2 – Neurodegeneración asociada a PLA2G6 – PLAN (PLA2G6)	Retraso neuromadurativo, hipotonía, piramidalismo, atrofia óptica, convulsiones, parkinsonismo, distonia, corea, trastornos psiquiátricos
Enfermedad de Wilson (ATP7B)	Deterioro cognitivo, retinitis pigmentaria, disquinesias-distonia cervico-faciales, parkinsonismo, corea, temblor de intención y postural
Aceruloplasminemia (CP)	Retraso neuromadurativo, deterioro cognitivo, distonia, corea, temblor, trastornos psiquiátricos, anemia, hepatopatía
SPAX2 (KIF1C)	Paraparesia espástica, temblor cefálico, temblor de intención y postural, nistagmo, amiotrofia, fasciculaciones
SPAX3 – ARSAL (MARS2)	Paraparesia espástica, nistagmo, piramidalismo, hipoacusia, deterioro cognitivo, trastorno urinario, distonia, escoliosis
SPAX4 (MTPAP)	Paraparesia espástica, atrofia óptica, nistagmo, piramidalismo, labilidad emocional
SPAX5 (AFG3L2 (homocigotas)	Paraparesia espástica, apraxia oculomotora, neuropatía periférica, amiotrofia, piramidalismo, convulsiones, distonia, mioclonias
SPAX6 – Charlevoix-Saguenay – ARSACS (SACS)	Paraparesia espástica, piramidalismo, nistagmo, neuropatía periférica, amiotrofia, trastorno sensitivo, distonia, pie cavo, trastorno urinario
Ataxia con apraxia oculomotora tipo 1 – AOA1 (APTX)	Apraxia oculomotora, atrofia óptica, alt mov sacadicos, nistagmo, neuropatía periférica, amiotrofia, retraso neuromadurativo, distonia, corea, pie cavo
SCAR1 – Ataxia con apraxia oculomotora tipo 2 – AOA2 (SETX)	Apraxia oculomotora, alt mov sacadicos, nistagmo, neuropatía periférica, amiotrofia, piramidalismo, temblor, distonia, corea, estrabismo, escoliosis
SCAR2 – Aplasia/Hipoplasia cerebelosa o vermiana - Ataxia Norman	Retraso neuromadurativo, piramidalismo, baja estatura
SCAR3 – Ataxia con ceguera y sordera	Atrofia óptica, ceguera, hipoacusia por degeneración coclear
SCAR4	Alteración movimientos sacadicos, neuropatía periférica, piramidalismo, fasciculaciones, mioclonos, pie cavo
SCAR5 – Síndrome CAMOS (ZNF592)	Retraso neuromadurativo, piramidalismo, atrofia óptica, apraxia oculomotora, distonia, baja estatura, microcefalia
SCAR6 – Ataxia infantil no progresiva	Retraso neuromadurativo nistagmo, temblor de intención y postural, piramidalismo, pie plano, baja estatura
SCAR7 (TPP1)	Alteración movimientos sacadicos, nistagmo, piramidalismo, fasciculaciones, trastorno sensitivo, temblor postural
SCAR8 – ARCA tipo 1 -	Alteración movimientos sacadicos, nistagmo, piramidalismo

Beauce ataxia (SYNE1)	
SCAR9 – Ataxia por déficit de coenzima Q10 - ARCA tipo 2 (ADCK3)	Retraso neuromadurativo, convulsiones, piramidalismo, intolerancia al ejercicio, pie cavo
SCAR10 – ARCA tipo 3 (ANO10)	Alteración movimientos sacadicos, nistagmo, amiotrofia, piramidalismo, pie cavo
SCAR11 (SYT14)	Retraso neuromadurativo, nistagmo
SCAR12 (WVOX)	Retraso neuromadurativo, convulsiones, piramidalismo, nistagmo
SCAR13 (GRM1)	Retraso neuromadurativo, nistagmo, alteración movimientos sacadicos, estrabismo, ptosis, convulsiones, baja estatura
SCAR14 (SPTBN2)	Retraso neuromadurativo, oftalmoparesia, nistagmo, piramidalismo, temblor de intención
SCAR15 – Salih ataxia (KIAA0226)	Retraso neuromadurativo, convulsiones, nistagmo, , alteración mov sacadicos
SCAR16 (STUB1)	Oftalmoparesia, nistagmo, piramidalismo, trastornos sensitivos, deterioro cognitivo, hipogonadismo
Trastorno congénito glicosilación tipo 1A – Síndrome de Jaeken (PMM2)	Retraso neuromadurativo, retinitis pigmentaria, pezones invertidos, microcefalia, estrabismo, lipodistrofia, convulsiones, neuropatía, cardiopatía
Ataxia por déficit selectivo de vitamina E (TTPA)	Neuropatía periférica, trastornos sensitivos, piramidalismo, hipoacusia, retinitis pigmentaria, distonia, xantelasmas y xantomias, pie cavo, escoliosis
Abetalipoproteinemia – Síndrome de Bassen-Kornzweig (MTP)	Neuropatía periférica, trastornos sensitivos, retinitis pigmentaria, esteatorrea-malabsorción
Ataxia espinocerebelosa de inicio en la infancia – IOSCA (C10orf2)	Retraso neuromadurativo, atrofia óptica, oftalmoparesia, hipoacusia, neuropatía periférica, convulsiones, distonia, hipogonadismo en mujeres
Ataxia de Cayman (ATCAY)	Retraso neuromadurativo, temblor de intención y postural, nistagmo
Ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal – SCAN1 (TDP1)	Neuropatía periférica, trastornos sensitivos, nistagmo, pie cavo
Enfermedad de Refsum (PHYH o PEX7)	Retinitis pigmentaria, hipoacusia, neuropatía periférica, trastornos sensitivo, amiotrofia, pie cavo, cardiopatía, ictiosis, anosmia, deformidades óseas
Xantomatosis cerebrotendinosa (CYP27A1)	Cataratas, neuropatía periférica, piramidalismo, mioclonias, demencia, parálisis pseudobulbar, xantelasmas, xantomias, cardiopatía
Síndrome de Marinesco Sjögren (SIL1)	Retraso neuromadurativo, nistagmo, cataratas, estrabismo, amiotrofia, neuropatía periférica, baja estatura, escoliosis, hipogonadismo
Gangliosidosis GM2 – Tay-Sachs de comienzo tardío o del adulto (HEXA)	Neuropatía periférica, amiotrofia, fasciculaciones, distonia, corea, deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos

Tabla 9.1.4. Principales causas de ataxia de herencia mitocondrial y ligada al cromosoma X.

Entidad clínica	Principales y más distintivas manifestaciones clínicas asociadas a ataxia y/o a disartria
<i>Herencia mitocondrial</i>	
SANDO – Neuropatía atáxica sensitiva y oftalmoparesia con disartria (POLG1)	Oftalmoparesia, neuropatía periférica, disartria, nistagmo, hipoacusia, convulsiones, hipopalestesia, deterioro cognitivo
MERRF – Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MTTK)	Mioclonias, convulsiones, deterioro cognitivo, atrofia óptica, hipoacusia, neuropatía periférica, debilidad muscular, calambres
NARP – Síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (MTATP6)	Neuropatía periférica, retinitis pigmentaria, retraso neuromadurativo, deterioro cognitivo, convulsiones, piramidalismo, hipoacusia, cardiopatía, baja estatura
KSS – Síndrome de Kearns-Sayre (mtDNA)	Oftalmoparesia, ptosis, retinitis pigmentaria, retraso neuromadurativo, deterioro cognitivo, hipoacusia, cardiopatía, baja estatura, microcefalia, disfagia
MILS – Síndrome de Leigh con herencia materna (múltiples mutaciones)	Oftalmoparesia, retinitis pigmentaria, retraso NM, deterioro cognitivo, cardiopatía, baja estatura, nistagmo disfagia, piramidalismo, distonia, neuropatía
<i>Herencia ligada al cromosoma X</i>	
Síndrome de temblor y ataxia asociado a X frágil – FXTAS (FMR1 (55-200 repeticiones))	Temblor de intención > postural, deterioro cognitivo, neuropatía, parkinsonismo, disautonomía, nistagmo, labilidad emocional, piramidalismo
Anemia sideroblástica con ataxia ligada al cromosoma X – XLSA/A (ABCB7)	Retraso desarrollo motor desde infancia y deterioro de la marcha en adultez, piramidalismo, temblor de intención, nistagmo

9.2 Procedimiento de la declaración PRISMA*.

SECCION / TEMA	RECOMENDACION
TITULO	Identificar la publicación como revisión sistemática, meta análisis o ambos.
RESUMEN	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones.
INTRODUCCION	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.
OBJETIVOS	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design) (si corresponde).
METODOS	
Protocolo y registro	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro (si corresponde).
Criterios de elegibilidad	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.
Fuentes de información	Describir por ejemplo bases de datos, periodos de búsqueda y contacto con los autores para identificar estudios adicionales. Detallar la fecha de la última búsqueda realizada.
Búsqueda	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible.
Selección de los estudios	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos).
Extracción de datos	Describir si se completaron formularios pilotos, por duplicados o independientes, y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.
Lista de datos	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos y cualquier asunción o simplificación que se hayan hecho.
Medidas de resumen	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias).
Riesgo de sesgo entre los estudios	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva).
RESULTADOS	
Selección de estudios	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.
Síntesis de los resultados	Presentar todos los resultados y análisis realizados.
Riesgo de sesgo	Presentar, si corresponde, los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios.
Análisis adicionales	Presentar cualquier tipo de análisis adicional realizado.
DISCUSION	
Resumen de la evidencia	Resumir los hallazgos principales, incluyendo las fortalezas; considerar su relevancia para grupos clave (ej., alcance, población en riesgo, toma de decisiones en salud).
Limitaciones	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados y de la revisión.
Conclusiones	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicancias para futuras investigaciones.
Financiación	Describir las fuentes de financiación, así como el rol de los financiadores.

* Estos lineamientos están orientados a estudios farmacológicos y pueden no aplicarse necesariamente a todos los tipos de revisiones sistemáticas, por ej., aquellas como esta que estudia la frecuencia de manifestaciones clínicas.

9.3 Detalle de la estrategia de búsqueda bibliográfica.

A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE, MD-Consult, LILACS, Global Health, Orphanet, y NORD durante octubre de 2011 y actualizada en enero de 2013. No se aplicaron restricciones para el año de publicación. Se incluyeron a todos los subtipos genéticos de ataxia espinocerebelosa descritos hasta el momento de la búsqueda inicial y de su actualización.

Limites:

- Humanos
- Idiomas: inglés, español, alemán, francés, italiano y portugués.

Campo de búsqueda: Título/Resumen

Los siguientes Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de Medical Subject Headings) fueron incluidos:

1. Spinocerebellar Ataxias
2. Spinocerebellar Degenerations
3. Olivopontocerebellar Atrophies
4. ataxin-1
5. SCA2 protein
6. Machado-Joseph Disease
7. ATXN3 protein, human
8. PLEKHG4 protein, human
9. SPTBN2 protein, human
10. CACNA1A protein, human
11. ataxin-7

12. Spinocerebellar ataxia 8
13. Spinocerebellar ataxia 10
14. ATXN10 protein, human
15. Spinocerebellar ataxia 11
16. tau-tubulin kinase
17. Spinocerebellar ataxia 12
18. PPP2R2B protein, human
19. Spinocerebellar ataxia 13
20. KCNC3 protein, human
21. Spinocerebellar ataxia 14
22. protein kinase C gamma
23. Spinocerebellar ataxia 15
24. ITPR1 protein, human
25. Spinocerebellar ataxia 17
26. TBP protein, human
27. Sensorimotor neuropathy with ataxia, autosomal dominant
28. Spinocerebellar ataxia 19
29. Spinocerebellar ataxia 20
30. Spinocerebellar ataxia 21
31. Spinocerebellar ataxia 22
32. Spinocerebellar ataxia 23
33. Preproenkephalin
34. Spinocerebellar ataxia 25
35. Spinocerebellar ataxia 26
36. Spinocerebellar ataxia 27
37. fibroblast growth factor 14
38. Spinocerebellar ataxia 28
39. AFG3L2 protein, human
40. Spinocerebellar ataxia 29
41. Spinocerebellar ataxia 30
42. Spinocerebellar ataxia 31
43. NOP56 protein, human
44. atrophin-1
45. Myoclonic Epilepsies, Progressive

Las siguientes palabras clave fueron incluidas a modo de texto libre:

46. Autosomal dominant cerebellar ataxia

47. ADCA

48. ADCA type I

49. ADCA type II

50. ADCA type III

51. SCA

52. SCA1

53. SCA2

54. SCA3

55. SCA4

56. SCA5

57. SCA6

58. SCA7

59. SCA8

60. SCA10

61. SCA11

62. SCA12

63. SCA13

64. SCA14

65. SCA15

66. SCA16

67. SCA17

68. SCA18

69. SCA19

70. SCA20

71. SCA21

72. SCA22

73. SCA23

74. SCA25

75. SCA26

- 76. SCA27
- 77. SCA28
- 78. SCA29
- 79. SCA30
- 80. SCA31
- 81. SCA32
- 82. SCA33
- 83. SCA34
- 84. SCA35
- 85. SCA36
- 86. DRPLA
- 87. Holguin ataxia
- 88. Biemond ataxia
- 89. Lincoln ataxia
- 90. Ataxia scale
- 91. 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia
- 92. 16q-ADCA
- 93. TGM6

Todos los Encabezados de Temas Médicos (MeSH) y palabras claves en texto libre fueron combinados con el operador booleano "OR".

9.4 Proporciones de las principales manifestaciones clínicas en los diferentes subtipos genéticos de SCA.

	SCA1	SCA2	SCA3	SCA4	SCA5	SCA6	SCA7	SCA8	SCA10	SCA11	SCA12	SCA13	SCA14	SCA15-16	SCA17
	ATXN1	ATXN2	ATXN3	PLEKHG4	SPTBN2	CACNA1A	ATXN7	ATXN8OS	ATXN10	TTBK2	PPP2R2B	KCNC3	PRKCG	ITPR1	TBP
Pacientes con datos	1306	3194	3843	34	31	1374	539	194	140	24	120	43	137	68	188
Ataxia de tronco o marcha	552/558	1663/1706	1221/1265	33/34	23/24	683/690	290/299	136/146	101/103	22/22	92/108	24/27	123/125	68/68	89/95
Ataxia apendicular	509/531	1550/1601	851/938	33/34	23/24	607/644	220/244	132/149	95/103	23/24	17/20	20/27	105/110	59/65	80/88
Ataxia (NE)	564/564	964/999	1395/1431		7/7	338/340	143/147	36/36	3/3			14/14	21/22		72/87
Disartria	592/654	1791/1889	1140/1343	24/34	15/17	609/659	286/302	140/154	100/103	21/22	85/104	15/21	92/125	58/67	108/116
Temblor intención -postura	123/277	322/646	82/280		6/16	52/259	39/111	32/52	9/16	0/3	77/115		6/10	26/45	11/25
Hipotonía	106/256	155/299	81/169		1/2	66/207	15/55	2/12	5/18			4/11	5/18	2/2	0/1
Mareos o vértigo	4/4	8/15	9/20			107/307	3/3						2/8	1/10	1/4
Oftalmoparesia	402/825	1.215/1.871	1095/1954	3/20	1/21	100/607	208/363	55/101	0/49	0/19	7/17	1/22	17/55	1/19	9/19
Alteración movimientos oculares sacádicos	298/529	1637/2049	490/940	8/14	1/21	311/402	197/285	40/53	58/96	1/22	2/7	2/14	56/73	25/32	31/43
Nistagmo	228/610	105/797	1246/1472		17/22	696/846	77/241	77/132	84/94	19/24	5/20	9/35	29/71	49/62	17/51
Diplopía	16/99	30/215	258/391			94/505	7/17	10/39	0/27	2/19			1/14	4/13	
Pseudoexoftalmos	66/287	64/360	507/1229			3/89	6/54	1/15	6/61						
Afectación agudeza visual	32/80	8/35	5/142			4/21	328/364	0/15	0/48					0/7	0/1
Degeneración retiniana	6/56	9/293	12/186			2/25	240/308	0/3	0/10			0/8	1/2		0/5
Hipoacusia	2/29	7/56	11/69			1/43	26/104	2/32					3/42		2/4
Disfagia	417/738	880/1547	713/1356		0/21	90/386	140/257	37/107	7/28		1/10	2/8	10/40		39/59
Hiperreflexia	538/776	240/1129	913/1591		6/7	190/710	230/282	62/138	20/76	14/22	65/103	12/21	50/96	18/55	49/71
Reflejo plantar extensor	341/613	275/1031	629/1449	5/34	0/1	46/724	107/238	20/109	7/46	0/24	8/20	3/8	15/84	6/43	17/51
Espasticidad	250/530	89/802	599/1254			39/420	94/193	18/74	10/68		4/10	1/8	13/20	1/10	16/21
Hipertonía (NE)	79/152	18/79	6/9		0/1	11/70	0/2							1/3	4/5
Signos piramidales (NE)	164/225	61/168	290/439		0/15	22/106	51/57	6/14	0/21			2/8	2/8	0/9	6/17
Bradicinesia	11/78	100/258	179/737			8/226	1/47	3/21	2/2		9/10	1/8	1/19		17/22
Rigidez	15/233	97/408	159/1018			22/443	5/39	2/16	1/1				3/42		54/68
Temblor de reposo	12/205	85/356	44/495		2/15	6/172		1/15	--				0/13		4/20
Corea-disquinesias	24/345	52/568	37/689			5/341	12/87	0/1	0/27				2/14	2/10	40/83
Micoclono	15/256	84/451	43/580			4/363	6/32	8/37	0/27				13/87	2/13	4/15
Distonia	47/394	127/862	442/1825		2/7	19/452	23/131	3/3	1/28		2/16	1/8	10/49		58/110
Signos extrapiramidales-NE	47/330	34/233	108/672		0/7	9/177	31/184	0/21	0/76	1/21	0/1		0/6	2/23	24/60
Deterioro cognitivo	159/834	263/1378	155/1337		1/17	74/668	30/253	40/103	11/85	0/2	4/26	9/10	18/87	9/58	132/17
Hipo- arreflexia	107/638	1348/2071	466/1358	34/34	1/15	152/686	19/67	13/81	4/54				19/73	4/54	1/1
Alteración sensibilidad profunda	282/600	935/1521	619/1368	34/34	4/6	96/480	109/260	30/104	1/29				25/68	2/33	8/11
Alteración sensibilidad sup	23/164	24/182	84/403			8/124	3/17	1/12	0/27				2/7		
Alteración sensibilidad(NE)	77/133	111/192	100/174		0/1	53/225	15/118	5/17	1/54	3/21	0/1	0/1	0/15	0/18	0/21
Debilidad muscular	74/303	76/502	163/602	4/20		14/203	15/53	0/27	0/28		0/4		2/6	0/12	4/16
Fasciculaciones apendiculares o de tronco	120/420	265/712	346/937			5/134	9/55	0/5	1/28	0/19			0/5		1/4
Fasciculaciones linguales	85/269	83/269	252/707			1/70	12/61	0/12	0/27						1/4
Atrofia muscular	179/663	188/835	582/1909			23/422	32/133	3/61	0/27						0/1
Atrofia lingual	34/132	1/2	40/152			1/2	1/1	0/1							
Afectación neuromusc. (NE)	28/61	54/97	252/534			18/76	1/19	1/8	0/40		0/83			0/9	0/6
Convulsiones	2/30	12/36	2/237			0/12	1/7	1/9	33/103		0/3	3/18	1/28	0/9	33/102
Hipotensión ortostática	10/42	91/153	21/153			18/154	0/1			1/2			0/1		1/9
Disfunción urinaria	139/530	410/970	406/1095		0/15	70/533	57/139	15/87	2/2	1/2	2/11	2/8	3/9		38/75
Disfunción autonómica(NE)	8/39	460/653	22/92			1/56	0/12	0/5					0/27	0/32	0/3

	SCA18	SCA	SCA20	SCA21	SCA23	SCA25	SCA26	SCA27	SCA28	SCA29	SCA30	SCA31	SCA35	SCA36	DRPLA	Todas las SCA	
	IFRD1	19-22		TMEM240	PDYN		EEF2	FGF14	AFG3L2	ITPR1		BEAN1	TGM6	NOP56	ATN1		
		KCND															
Pacientes con datos clínicos	7	19	14	16	10	6	15	19	43	27	6	307	15	83	319	12141	
Ataxia de tronco o marcha	7/7	17/19	14/14	16/16	9/9	6/6	13/15	14/18	42/42	25/25	6/6	297/299	15/15	70/70	91/95	5762/5926	97%
Ataxia apendicular	5/7	18/19	14/14	13/16	10/10	6/6	11/13	11/15	41/42	12/25	6/6	192/199	12/12	64/69	52/57	4791/5112	94%
Ataxia (NE)												6/6			169/182	3732/3838	97%
Disartría	2/7	17/19	11/14	11/16	7/10	3/4	15/15	14/17	32/42	17/24	6/6	175/184	10/11	78/82	87/120	5561/6181	90%
Temblor intención -postura		2/10			3/4	1/6		14/18	1/11	1/1	0/6	7/65	5/12	2/44	24/53	845/2100	40%
Hipotonía										1/2		30/35		3/14	9/23	485/1124	43%
Mareos o vértigo					1/1					1/1				3/44	1/1	141/418	34%
Oftalmoparesia	1/7	10/19			2/4	1/5		1/1	22/39			0/85	0/12	9/39	15/63	3175/6238	51%
Alteración movimientos oculares sacádicos			10/14	11/16	3/5	1/5	11/15		14/36	1/1	6/6	7/11	11/11	38/53	20/25	3290/4778	69%
Nistagmo	2/7	16/19	2/14	1/1		3/5	6/15	13/17	19/38	8/26	1/6	8/229	0/11	13/65	30/54	2780/4984	56%
Diplopía												6/72		1/44	0/3	429/1458	29%
Pseudoexoftalmos												0/32		7/12	1/2	661/2141	31%
Afectación agudeza visual			0/14			1/6				0/4			0/11		8/12	386/760	51%
Degeneración retiniana										0/4					0/12	258/722	36%
Hipoacusia	3/7					1/6				0/20		33/194		33/42	1/7	125/655	19%
Disfagia								1/1				3/32	1/1	12/83	26/27	2379/4701	51%
Hiperreflexia		2/10	5/14	2/15	5/6			3/3	31/40	0/2	4/6	86/277	14/15	37/65	31/40	2627/5524	47%
Reflejo plantar extensor	4/7	1/19	0/14		3/6	1/6	0/15	3/3	10/34		0/6	3/171	8/14	23/78	17/29	1552/4877	32%
Espasticidad			0/14						1/29		0/6	7/143	4/4	0/13	11/20	1157/3639	32%
Hipertonía (NE)									3/11					12/53	6/9	140/394	35%
Signos piramidales (NE)					2/2					0/20		7/14			10/40	623/1163	54%
Bradicinesia			7/13	12/16							1/6	0/2			4/10	356/1475	24%
Rigidez				5/16								0/34			1/2	364/2320	16%
Temblor de reposo				10/16								0/2			1/2	165/1311	13%
Corea-disquinesias								10/17							137/215	321/2397	13%
Mioclono		2/19									0/6			1/44	78/179	260/2109	12%
Distonia									3/24	1/20		1/42	4/11		36/103	780/4085	19%
Signos extrapiramidales (NE)		0/9						0/1	3/24			11/146		0/14	5/13	276/2025	14%
Deterioro cognitivo	0/7	6/19		10/15	1/9		0/15	9/19	7/40			14/188	1/15	8/56	181/219	1153/5660	20%
Hipo- arreflexia	7/7	15/19		14/16	0/6	6/6		0/1		0/2		37/231			3/4	2250/5426	42%
Alteración sensibilidad profunda	7/7	5/10	0/14		6/8	6/6			9/24		0/6	56/184	0/1	0/14	4/24	2238/4814	47%
Alteración sensibilidad sup			0/14			3/6				0/20		0/2		0/14	0/20	148/976	15%
Alteración sensibilidad(NE)		0/9		0/15			0/15	0/2	0/13	0/20		2/70	0/1		0/2	386/1176	33%
Debilidad muscular	5/7				1/1			1/1	0/5	0/2		0/28	1/1		4/18	364/1839	20%
Fasciculaciones apendiculares o de tronco		0/9					0/15							15/24	0/2	762/2369	32%
Fasciculaciones linguales												0/32		44/74	1/2	479/1527	31%
Atrofia muscular	3/3	0/9						1/1				0/28		15/24	8/27	1034/4143	25%
Atrofia lingual												0/32		23/36	0/1	100/359	28%
Afect. neuromuscular (NE)									0/2							354/935	38%
Convulsiones		0/9			0/5		0/15	2/3	2/4	1/1			0/11		191/280	284/922	31%
Hipotensión ortostática												2/2			0/1	144/518	28%
Disfunción urinaria					0/5	2/6			0/5			5/34		1/58	6/22	1159/3606	32%
Disfunción autonómica (NE)		0/9										0/1			10/19	501/948	53%

NE: no especificado

9.5. Descripción individualizada de los subtipos genéticos

A continuación, se resumirán las principales características clínicas y demográficas de los diferentes subtipos genéticos de las SCA. Las tablas no incluyen la totalidad de las manifestaciones clínicas, sino las más frecuentes y/o distintivas. Entre paréntesis se muestra el promedio \pm el error estándar de la media. La suma de porcentajes puede superar el 100% por la presencia en algunos pacientes de más de un síntoma de inicio.

Tabla 9.5.1 Características principales de SCA1

Total de pacientes con datos clínicos	1306
Género masculino	423/749 (56%)
Edad de inicio	2 – 85 (36 \pm 0.3)
Edad de muerte	22 – 76 (52)
Distribución geográfica	Universal (Europa > Asia)
Principales manifestaciones clínicas de inicio	244
Marcha atáxica	198 (81%)
Disartria	14 (6%)
Ataxia apendicular	6 (2%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Ataxia (no especificado)	564/564 (100%)
Marcha atáxica	552/558 (99%)
Ataxia apendicular	509/531 (96%)
Disartria	592/654 (91%)
Hiperreflexia	538/776 (69%)
Alteraciones sensibilidad	77/133 (58%)
Reflejo plantar extensor	341/613 (56%)
Disfagia	417/738 (56%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	298/529 (56%)
Oftalmoparesia	402/825 (49%)
Espasticidad	250/530 (47%)
Temblor postural o de intención	123/277 (44%)
Amiotrofia	179/663 (27%)
Pseudoexoftalmos	66/287 (23%)

Tabla 9.5.2 Características principales de SCA2

Total de pacientes con datos clínicos	3194
Género masculino	883/1708 (52%)
Edad de inicio	2 – 85 (33 ± 0.4)
Edad de muerte	2 – 88 (47)
Distribución geográfica	Universal
Principales manifestaciones clínicas de inicio	1007
Marcha atáxica	836 (83%)
Parkinsonismo	53 (5%)
Disartria	34 (3%)
Ataxia apendicular	20 (2%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Ataxia (no especificado)	964/999 (97%)
Marcha atáxica	1663/1706 (97%)
Ataxia apendicular	1550/1601 (97%)
Disartria	1791/1889 (95%)
Trastornos psiquiátricos	136/157 (87%)
Enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos	1637/2049 (80%)
Oftalmoparesia	1215/1871 (65%)
Hipo-arreflexia	1348/2071 (65%)
Hipopalestesia	935/1521 (62%)
Calambres	232/400 (58%)
Disfagia	880/1547 (57%)
Temblor postural o de intención	322/646 (50%)
Temblor cefálico	76/177 (43%)
Trastornos urinarios	410/970 (42%)
Parkinsonismo	100/258 (39%)
Fasciculaciones musculares	265/712 (37%)
Mioquimias	93/317 (29%)
Pseudoexoftalmos	64/360 (18%)

Tabla 9.5.3 Características principales de SCA3

Total de pacientes con datos clínicos	3843
Género masculino	1337/2661 (50%)
Edad de inicio	3 – 75 (36 ± 0.3)
Edad de muerte	16 – 85 (54)
Distribución geográfica	Universal
Principales manifestaciones clínicas de inicio	603
Marcha atáxica	404 (64%)
Ataxia (no especificado)	116 (18%)
Parkinsonismo	25 (4%)
Disartria	21 (3%)
Calambres	21 (3%)
Diplopía	20 (3%)
Paraparesia espástica	13 (2%)
Distonia	8 (1%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Ataxia (no especificado)	1395/1431 (98%)
Marcha atáxica	1221/1265 (97%)
Ataxia apendicular	851/938 (91%)
Disartria	1140/1343 (85%)
Nistagmo	1246/1472 (85%)
Calambres	174/234 (74%)
Diplopía	258/391 (66%)
Hiperreflexia	913/1591 (57%)
Oftalmoparesia	1095/1954 (56%)

Alteración de los movimientos oculares sacadicos	490/940 (52%)
Espasticidad	599/1254 (48%)
Hipopalestesia	619/1368 (45%)
Reflejo plantar extensor	629/1449 (43%)
Pseudoexoftalmos	507/1229 (41%)
Fasciculaciones	346/937 (37%)
Trastornos urinarios	406/1095 (37%)
Hipo-arreflexia	466/1358 (34%)
Amiotrofia	582/1909 (30%)
Temblor postural o de intención	82/280 (29%)
Parkinsonismo	179/737 (24%)
Distonia	442/1825 (24%)

Tabla 9.5.4 Características principales de SCA4

Total de pacientes con datos clínicos	34
Género masculino	18/34 (53%)
Edad de inicio	19 – 61 (39 ± 4)
Distribución geográfica	América del Norte y Europa
Principales manifestaciones clínicas de inicio	20
Ataxia (no especificado)	20 (100%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Hipo-arreflexia	34/34 (100%)
Hipopalestesia	34/34 (100%)
Marcha atáxica	33/34 (97%)
Ataxia apendicular	33/34 (97%)
Hipoestesia	19/20 (95%)
Disartria	24/34 (71%)
Alteración de los movimientos oculares sacadicos	8/14 (57%)

Tabla 9.5.5 Características principales de SCA5

Total de pacientes con datos clínicos	31
Género masculino	14/25 (56%)
Edad de inicio	0 – 50 (22 ± 3)
Distribución geográfica	América del Norte y Europa
Principales manifestaciones clínicas de inicio	17
Marcha atáxica	11 (65%)
Nistagmo	5 (29%)
Retraso madurativo	1 (6%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	23/24 (96%)
Ataxia apendicular	23/24 (96%)
Disartria	15/17 (88%)
Nistagmo	17/22 (77%)
Hipopalestesia	4/6 (67%)
Temblor postural o de intención	6/16 (38%)
Distonia	2/7 (29%)
Mioquimias	5/22 (23%)

Tabla 9.5.6 Características principales de SCA6

Total de pacientes con datos clínicos	1374
Género masculino	497/958 (52%)
Edad de inicio	0 – 78 (48 ± 0.3)
Edad de muerte	21 – 91 (63)
Distribución geográfica	Universal
Principales manifestaciones clínicas de inicio	544
Marcha atáxica	432 (79%)
Disartria	253 (47%)
Vértigo	246 (45%)
Oscilopsias	239 (44%)
Diplopía	76 (14%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	683/690 (99%)
Ataxia (no especificado)	338/340 (99%)
Ataxia apendicular	607/644 (94%)
Disartria	609/659 (92%)
Nistagmo	696/846 (82%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	311/402 (77%)
Vértigo	107/307 (35%)
Hipo-arreflexia	152/686 (22%)
Diplopía	94/505 (19%)
Oscilopsias	94/505 (19%)

Tabla 9.5.7 Características principales de SCA7

Total de pacientes con datos clínicos	539
Género masculino	220/389 (57%)
Edad de inicio	0 – 75 (28 ± 1)
Edad de muerte	0 – 77 (28)
Distribución geográfica	Universal
Principales manifestaciones clínicas de inicio	286
Disminución de la agudeza visual	140 (49%)
Ataxia (no especificado)	91 (32%)
Marcha atáxica	70 (25%)
Disartria	13 (5%)
Ataxia apendicular	7 (2%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	290/299 (97%)
Ataxia (no especificado)	143/147 (97%)
Ataxia apendicular	220/244 (90%)
Disminución de la agudeza visual	328/364 (90%)
Hiperreflexia	230/282 (82%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	197/285 (69%)
Oftalmoparesia	208/363 (57%)
Hipopalestesia	109/260 (42%)
Trastornos urinarios	57/139 (41%)
Temblor postural o de intención	39/111 (35%)
Amiotrofia	32/133 (24%)
Parkinsonismo	31/184 (17%)

Tabla 9.5.8 Características principales de SCA8

Total de pacientes con datos clínicos	194
Género masculino	57/118 (48%)
Edad de inicio	0 – 73 (35 ± 1)
Distribución geográfica	Universal
Principales manifestaciones clínicas de inicio	71
Marcha atáxica	43 (61%)
Disartria	32 (45%)
Temblor postural o de intención	17 (24%)
Ataxia apendicular	8 (11%)
Deterioro cognitivo	2 (3%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	136/146 (93%)
Disartria	140/154 (91%)
Ataxia apendicular	132/149 (89%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	40/53 (76%)
Temblor postural o de intención	32/52 (62%)
Nistagmo	77/132 (58%)
Oftalmoparesia	55/101 (55%)
Hiperreflexia	62/138 (45%)
Deterioro cognitivo	40/103 (39%)

Tabla 9.5.9 Características principales de SCA10

Total de pacientes con datos clínicos	140
Género masculino	36/79 (46%)
Edad de inicio	14 – 50 (33 ± 1)
Distribución geográfica	América Latina > América del Norte
Principales manifestaciones clínicas de inicio	32
Marcha atáxica	16 (50%)
Disartria	14 (44%)
Ataxia (no especificado)	12 (38%)
Convulsiones	4 (13%)
Ataxia apendicular	3 (9%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	101/103 (98%)
Disartria	100/103 (97%)
Ataxia apendicular	95/203 (92%)
Nistagmo	84/94 (89%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	58/96 (60%)
Convulsiones	33/103 (32%)

Tabla 9.5.10 Características principales de SCA11

Total de pacientes con datos clínicos	24
Género masculino	5/5 (100%)
Edad de inicio	15 – 72 (44 ± 2)
Distribución geográfica	Europa y Asia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	24
Ataxia (no especificado)	21 (88%)
Marcha atáxica	3 (13%)
Disartria	2 (8%)
Temblor postural o de intención	1 (4%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	22/22 (100%)
Ataxia apendicular	23/24 (96%)
Disartria	21/22 (96%)
Nistagmo	19/24 (79%)
Hiperreflexia	14/22 (64%)

Tabla 9.5.11 Características principales de SCA12

Total de pacientes con datos clínicos	120
Género masculino	9/16 (56%)
Edad de inicio	8 – 67 (39 ± 1)
Distribución geográfica	Asia, Europa y América del Norte
Principales manifestaciones clínicas de inicio	114
Temblor postural o de intención	74 (65%)
Marcha atáxica	30 (26%)
Ataxia apendicular	2 (2%)
Disartria	2 (2%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	92/108 (85%)
Ataxia apendicular	17/20 (85%)
Disartria	85/104 (82%)
Temblor postural o de intención	77/115 (67%)
Hiperreflexia	65/103 (63%)

Tabla 9.5.12 Características principales de SCA13

Total de pacientes con datos clínicos	43
Género masculino	6/21 (29%)
Edad de inicio	0 – 60 (23 ± 3)
Distribución geográfica	Europa, Asia y América del Norte
Principales manifestaciones clínicas de inicio	18
Retraso madurativo	11 (61%)
Marcha atáxica	10 (56%)
Convulsiones	2 (11%)
Disartria	2 (11%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Deterioro cognitivo	9/10 (90%)
Marcha atáxica	24/27 (89%)
Ataxia apendicular	20/27 (74%)
Disartria	15/21 (71%)
Hiperreflexia	12/21 (57%)
Retraso madurativo	8/18 (44%)
Convulsiones	3/18 (17%)

Tabla 9.5.13 Características principales de SCA14

Total de pacientes con datos clínicos	137
Género masculino	61/126 (48%)
Edad de inicio	3 – 70 (31 ± 1)
Distribución geográfica	Universal
Principales manifestaciones clínicas de inicio	100
Marcha atáxica	86 (86%)
Mioclonias	8 (8%)
Temblor postural o de intención	8 (8%)
Disartria	6 (6%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	123/125 (98%)
Ataxia apendicular	105/110 (96%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	56/73 (77%)
Disartria	92/125 (74%)
Hiperreflexia	50/96 (52%)
Hipopalestesia	25/68 (37%)
Deterioro cognitivo	18/87 (21%)
Distonia	10/49 (20%)
Mioclonias	13/87 (15%)

Tabla 9.5.14 Características principales de SCA15-16

Total de pacientes con datos clínicos	68
Género masculino	32/55 (58%)
Edad de inicio	10 – 72 (32 ± 2)
Distribución geográfica	Europa y Asia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	64
Marcha atáxica	41 (64%)
Ataxia apendicular	14 (22%)
Temblor postural o de intención	9 (14%)
Disartria	8 (13%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	68/68 (100%)
Ataxia apendicular	59/65 (91%)
Disartria	58/67 (87%)
Nistagmo	49/62 (79%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	25/32 (78%)
Temblor postural o de intención	26/45 (58%)
Hiperreflexia	18/55 (33%)

Tabla 9.5.15 Características principales de SCA17

Total de pacientes con datos clínicos	188
Género masculino	98/181 (54%)
Edad de inicio	3 – 61 (35 ± 1)
Edad de muerte (promedio)	15 – 68 (46)
Distribución geográfica	Universal
Principales manifestaciones clínicas de inicio	126
Marcha atáxica	45 (36%)
Disartria	32 (25%)
Trastornos psiquiátricos	32 (25%)
Deterioro cognitivo	16 (13%)
Parkinsonismo	15 (12%)
Corea	7 (6%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	89/95 (95%)
Disartria	108/116 (93%)
Ataxia apendicular	80/88 (91%)
Ataxia (no especificado)	72/87 (83%)
Parkinsonismo	54/68 (79%)
Deterioro cognitivo	132/177 (75%)
Hiperreflexia	49/71 (69%)
Trastornos psiquiátricos	66/107 (62%)
Distonia	58/110 (53%)
Trastornos urinarios	38/75 (51%)
Corea	40/83 (48%)
Convulsiones	33/102 (32%)

Tabla 9.5.16 Características principales de SCA18

Total de pacientes con datos clínicos	7
Género masculino	4/7 (57%)
Edad de inicio	12 – 25 (16 ±2)
Distribución geográfica	América del Norte
Principales manifestaciones clínicas de inicio	4
Marcha atáxica	4 (100%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	7/7 (100%)
Hipo-arreflexia	7/7 (100%)
Hipopalestesia	7/7 (100%)
Ataxia apendicular	5/7 (71%)
Pie cavo	5/7 (71%)
Reflejo plantar extensor	4/7 (57%)
Hipoacusia	3/7 (43%)

Tabla 9.5.17 Características principales de SCA19-22

Total de pacientes con datos clínicos	19
Género masculino	12/19 (63%)
Edad de inicio	10 – 46 (29 ± 3)
Distribución geográfica	Holanda y China
Principales manifestaciones clínicas de inicio	9
Marcha atáxica	9 (100%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Ataxia apendicular	18/19 (95%)
Marcha atáxica	17/19 (90%)
Disartria	17/19 (90%)
Nistagmo	16/19 (84%)
Hipo-arreflexia	15/19 (79%)
Oftalmoparesia	10/19 (53%)
Deterioro cognitivo	6/19 (32%)

Tabla 9.5.18 Características principales de SCA20

Total de pacientes con datos clínicos	14
Género masculino	8/14 (57%)
Edad de inicio	19 – 64 (47 ± 3)
Distribución geográfica	Australia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	14
Disartria	11 (79%)
Marcha atáxica	4 (29%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	14/14(100%)
Ataxia apendicular	14/14(100%)
Disartria	11/14 (79%)
Disfonía espasmódica	10/14 (71%)
Temblor o mioclono palatino sin chasquido en oído	10/14 (71%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	10/14 (71%)
Parkinsonismo	7/13 (54%)
Hiperreflexia	5/14 (36%)

Tabla 9.5.19 Características principales de SCA21

Total de pacientes con datos clínicos	16
Género masculino	9/16 (56%)
Edad de inicio	1 – 30 (17 ± 2)
Distribución geográfica	Francia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	15
Ataxia (no especificado)	15 (100%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	16/16 (100%)
Hipo-arreflexia	14/16 (88%)
Ataxia apendicular	13/16 (81%)
Parkinsonismo	12/16 (75%)
Disartria	11/16 (69%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	11/16 (69%)
Deterioro cognitivo	10/15 (67%)

Tabla 9.5.20 Características principales de SCA23

Total de pacientes con datos clínicos	10
Género masculino	7/10 (70%)
Edad de inicio	42 – 73 (53 ± 3)
Distribución geográfica	Holanda y China
Principales manifestaciones clínicas de inicio	10
Marcha atáxica	9 (90%)
Ataxia apendicular	3 (30%)
Disartria	1 (10%)
Vértigo	1 (10%)
Temblor cefálico	1 (10%)
Temblor postural o de intención	1 (10%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Ataxia apendicular	10/10 (100%)
Marcha atáxica	9/9 (100%)
Hiperreflexia	5/6 (83%)
Temblor postural o de intención	3/4 (75%)
Trastornos sensitivos (hipopalestesia)	6/8 (75%)
Disartria	7/10 (70%)

Tabla 9.5.21 Características principales de SCA25

Total de pacientes con datos clínicos	6
Género masculino	2/6 (33%)
Edad de inicio	1 – 39 (18 ± 7)
Distribución geográfica	Francia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	6
Ataxia (no especificado)	6 (100%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	6/6 (100%)
Ataxia apendicular	6/6 (100%)
Hipo-arreflexia	6/6 (100%)
Disartria	3/4 (75%)
Nistagmo	3/5 (60%)
Trastornos sensitivos	3/6 (50%)

Tabla 9.5.22 Características principales de SCA26

Total de pacientes con datos clínicos	15
Género masculino	5/15 (33%)
Edad de inicio	26 – 60 (42 ± 3)
Distribución geográfica	América del Norte
Principales manifestaciones clínicas de inicio	15
Ataxia (no especificado)	15 (100%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Disartria	15/15 (100%)
Ataxia apendicular	13/15 (87%)
Marcha atáxica	11/13 (85%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	11/15 (74%)
Nistagmo	6/15 (40%)

Tabla 9.5.23 Características principales de SCA27

Total de pacientes con datos clínicos	19
Género masculino	10/19 (53%)
Edad de inicio	0 – 40 (23 ± 3)
Distribución geográfica	Europa > Asia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	19
Temblor postural o de intención	14 (74%)
Marcha atáxica	2 (11%)
Deterioro cognitivo	2 (11%)
Convulsiones	2 (11%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	14/18 (78%)
Temblor postural o de intención	14/18 (78%)
Nistagmo	13/17 (76%)
Ataxia apendicular	11/15 (73%)
Disquinesias orofaciales	10/17 (59%)
Deterioro cognitivo	9/19 (47%)
Temblor cefálico	7/16 (44%)
Trastornos psiquiátricos	6/15 (40%)

Tabla 9.5.24 Características principales de SCA28

Total de pacientes con datos clínicos	43
Género masculino	25/43 (58%)
Edad de inicio	3 – 60 (20 ± 2)
Distribución geográfica	Europa
Principales manifestaciones clínicas de inicio	42
Marcha atáxica	41 (98%)
Ataxia apendicular	16 (38%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	42/42 (100%)
Ataxia apendicular	41/42 (98%)
Hiperreflexia	31/40 (77%)
Disartria	32/42 (76%)
Oftalmoparesia	22/39 (56%)
Ptosis palpebral	15/36 (42%)

Tabla 9.5.25 Características principales de SCA29

Total de pacientes con datos clínicos	27
Género masculino	7/27 (26%)
Edad de inicio	0 – 42 (28)
Distribución geográfica	América del Norte y Australia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	25
Marcha atáxica	23 (92%)
Retraso madurativo	23 (92%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	25/25 (100%)
Retraso madurativo	23/24 (96%)
Disartria	17/24 (71%)
Ataxia apendicular	12/25 (48%)

Tabla 9.5.26 Características principales de SCA30

Total de pacientes con datos clínicos	6
Género masculino	2/6 (33%)
Edad de inicio	45 – 76 (52)
Distribución geográfica	Australia
Principales manifestaciones clínicas de inicio	6
Ataxia (no especificado)	6 (100%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	6/6 (100%)
Ataxia apendicular	6/6 (100%)
Disartria	6/6 (100%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	6/6 (100%)
Hiperreflexia	4/6 (67%)

Tabla 9.5.27 Características principales de SCA31

Total de pacientes con datos clínicos	307
Género masculino	115/242 (48%)
Edad de inicio	8 – 83 (56 ± 0.5)
Distribución geográfica	Japón > China y Corea
Principales manifestaciones clínicas de inicio	258
Marcha atáxica	219 (85%)
Disartria	45 (17%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	297/299 (99%)
Ataxia apendicular	192/199 (96%)
Disartria	175/184 (95%)
Hipotonía	30/35 (86%)
Hiperreflexia	86/277 (31%)
Hipopalestesia	56/184 (30%)
Hipoacusia	33/194 (17%)

Tabla 9.5.28 Características principales de SCA36

Total de pacientes con datos clínicos	83
Género masculino	40/83 (48%)
Edad de inicio	29 – 65 (53 ± 0.7)
Distribución geográfica	Japón y España
Principales manifestaciones clínicas de inicio	66
Marcha atáxica	60 (91%)
Disartria	15 (23%)
Ataxia apendicular	13 (20%)
Hipoacusia	3 (4%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	70/70 (100%)
Disartria	78/82 (95%)
Ataxia apendicular	64/69 (93%)
Hipoacusia	33/42 (79%)
Alteración de los movimientos oculares sacádicos	38/53 (72%)
Hiperreflexia	37/65 (57%)
Atrofia lingual	23/36 (64%)
Amiotrofia	15/24 (63%)
Fasciculaciones linguales	44/74 (60%)

Tabla 9.5.29 Características principales de DRPLA

Total de pacientes con datos clínicos	319
Género masculino	157/267 (59%)
Edad de inicio	0 – 77 (29 ± 1)
Edad de muerte	6 – 79 (42)
Distribución geográfica	Universal (> Asia)
Principales manifestaciones clínicas de inicio	171
Convulsiones	57 (33%)
Marcha atáxica	50 (29%)
Deterioro cognitivo	25 (15%)
Disartria	12 (7%)
Corea	12 (7%)
Retraso madurativo	12 (7%)
Principales manifestaciones clínicas durante la evolución	
Marcha atáxica	91/95 (96%)
Ataxia (no especificado)	169/182 (93%)
Ataxia apendicular	52/57 (91%)
Retraso madurativo	31/37 (84%)
Deterioro cognitivo	181/219 (83%)
Hiperreflexia	31/40 (77%)
Convulsiones	191/280 (68%)
Trastornos psiquiátricos	30/46 (65%)
Corea	137/215 (64%)
Mioclonias	78/179 (44%)
Distonia	36/103 (35%)

9.6 Neuroimágenes

En la siguiente tabla se resumen los principales hallazgos observados en TAC o RMN de encéfalo.

Tabla 9.6.1 Principales hallazgos observados en TAC o RMN de encéfalo.

Subtipo genético	Atrofia			Alteraciones de la sustancia blanca	
	Cerebelo	Tronco encefálico	Cerebro	Protuberancia	Subcorticales
SCA1 (ATXN1)	120/126 (95%)	78/112 (70%)	15/48 (31%)	22/27 (81%)	2/11 (18%)
SCA2 (ATXN2)	353/381 (93%)	275/328 (84%)	43/161 (27%)	36/77 (47%)	7/15 (47%)
SCA3 (ATXN3)	321/372 (86%)	179/340 (53%)	17/89 (19%)	45/83 (54%)	15/43 (35%)
SCA4 (PLEKHG4)	5/5 (100%)				
SCA5 (SPTBN2)	4/11 (36%)	0/9 (0%)	0/8 (0%)		
SCA6 (CACNA1A)	275/289 (95%)	23/199 (12%)	12/94 (13%)	1/22 (5%)	3/21 (14%)
SCA7 (ATXN7)	106/116 (91%)	75/85 (88%)	11/19 (58%)		9/9 (100%)
SCA8 (ATXN8)	81/89 (91%)	10/41 (24%)	5/36 (14%)	2/3 (67%)	3/3 (100%)
SCA10 (ATXN10)	72/74 (97%)	4/73 (5%)	2/18 (11%)		
SCA11 (TTBK2)	9/9 (100%)	1/8 (12%)	1/8 (12%)		
SCA12 (PPP2R2B)	85/99 (86%)	8/14 (57%)	84/97 (87%)		
SCA13 (KCNC3)	11/11 (100%)	1/11 (9%)	0/11 (0%)		
SCA14 (PRKCG)	46/46 (100%)	2/45 (4%)	6/45 (13%)		
SCA15-16 (ITPR1)	42/42 (100%)	0/39 (0%)	2/39 (5%)		
SCA17 (TBP)	112/129 (87%)	44/89 (49%)	80/116 (69%)	2/6 (33%)	
SCA18 (IFRD1)	2/5 (40%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)		
SCA19-22 (KCND3)	7/8 (88%)		2/8 (25%)		
SCA20 (SCA20)	4/4 (100%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)		
SCA21 (TMEM240)	1/1 (100%)	0/1 (0%)			
SCA23 (PDYN)	3/3 (100%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)		2/2 (100%)
SCA25 (SCA25)	3/3 (100%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)		
SCA26 (EEF2)	11/11 (100%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)		
SCA27 (FGF14)	3/13 (23%)	0/12 (0%)	0/10 (0%)		
SCA28 (AFG3L2)	23/23 (100%)	0/21 (0%)	0/10 (0%)		
SCA29 (ITPR1)	9/13 (69%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)		
SCA30 (SCA30)	2/2 (100%)	0/2 (0%)			
SCA31 (BEAN1)	102/103 (99%)	7/53 (13%)	5/58 (9%)		11/61 (18%)
SCA35 (TGM6)	4/4 (100%)				
SCA36 (NOP56)	39/39 (100%)	8/12 (67%)	2/14 (14%)		
DRPLA (ATN1)	75/90 (83%)	67/88 (76%)	59/81 (73%)	18/32 (56%)	31/45 (69%)

- La atrofia de cerebelo es el hallazgo más frecuente en los estudios de neuroimágenes, seguido por la atrofia del tronco encefálico y del cerebro. No fue posible diferenciar la atrofia cerebelosa en aquella presente en el vermis o en los hemisferios cerebelosos, dado que la mayoría de las publicaciones no hacían esta distinción.

- La SCA6 se comporta diferente a los demás subtipos genéticos debidos a expansión de tripletes repetidos (SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, SCA17 y DRPLA), dado que presenta una reducida frecuencia de atrofia de tronco encefálico y de cerebro, asemejándose a los subtipos genéticos debidos a mutaciones convencionales.
- No es posible diferenciar a los subtipos genéticos entre si basándose en la presencia de atrofia debido al reducido número de pacientes evaluados con neuroimagenes en la mayoría de los subtipos genéticos.
- La atrofia de medula espinal cervical fue mencionada en menos de 10 pacientes en total y que presentaban los subtipos genéticos SCA1, SCA2, SCA3 y SCA7, sin haber diferencias de frecuencias entre las mismas.
- El subtipo genético SCA20 tiene como característica distintiva de otros subtipos la presencia de calcificaciones en los núcleos dentados, habiéndose observado en los 9 pacientes a quienes se les realizo un estudio de neuroimagenes.

9.7 Anatomía patológica

En la siguiente tabla se resumen los principales hallazgos observados en la anatomía patológica macroscópica.

Tabla 9.7.1 Principales hallazgos observados en la anatomía patológica macroscópica.

Subtipo genético	Cerebelo	Tronco encefálico	Atrofia Ganglios basales	Cerebro	Medula espinal cervical
SCA1 (ATXN1)	25/25 (100%)	26/27 (96%)	15/24 (62%)	10/25 (40%)	16/18 (89%)
SCA2 (ATXN2)	30/31 (97%)	36/36 (100%)	16/24 (67%)	16/24 (67%)	10/12 (83%)
SCA3 (ATXN3)	60/61 (98%)	76/76 (100%)	54/56 (96%)	10/28 (36%)	41/42 (98%)
SCA4 (PLEKHG4)					
SCA5 (SPTBN2)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	
SCA6 (CACNA1A)	27/27 (100%)	7/24 (29%)	4/23 (17%)	9/22 (41%)	3/19 (16%)
SCA7 (ATXN7)	21/23 (91%)	23/24 (96%)	7/9 (78%)	10/16 (63%)	16/17 (94%)
SCA8 (ATXN8)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	
SCA10 (ATXN10)					
SCA11 (TTBK2)					
SCA12 (PPP2R2B)					
SCA13 (KCNC3)					
SCA14 (PRKCG)	1/1 (100%)	0/1 (0%)		0/1 (0%)	
SCA15-16 (ITPR1)					
SCA17 (TBP)	8/8 (100%)	7/8 (88%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	1/3 (33%)
SCA18 (IFRD1)					
SCA19-22 (KCND3)					
SCA20 (SCA20)					
SCA21 (TMEM240)	1/1 (100%)	0/1 (0%)		0/1 (0%)	
SCA23 (PDYN)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)
SCA25 (SCA25)					
SCA26 (EEF2)					
SCA27 (FGF14)					
SCA28 (AFG3L2)					
SCA29 (ITPR1)					
SCA30 (SCA30)					
SCA31 (BEAN1)	2/2 (100%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)
SCA35 (TGM6)					
SCA36 (NOP56)	1/1 (100%)				0/1 (0%)
DRPLA (ATN1)	31/32 (97%)	34/35 (97%)	32/34 (94%)	12/27 (44%)	6/13 (46%)

- La atrofia de cerebelo es el hallazgo más frecuente en la macroscopia de muestras de anatomía patológica, seguido por la atrofia del tronco encefálico y el cerebro; lo que coincide con lo observado en los estudios de neuroimágenes.

- La atrofia en los ganglios basales y en la medula espinal cervical es muy frecuente.
- No es posible diferenciar a los subtipos genéticos entre si basándose en la presencia de atrofia debido al reducido número de pacientes con anatomía patológica en la mayoría de los subtipos genéticos.
- En la anatomía patológica microscópica se observó:
 - La presencia de la pérdida de células de Purkinje en el 97% de los 164 reportados en los siguientes subtipos genéticos: SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA8, SCA14, SCA17, SCA21, SCA23, SCA31, SCA36 y DRPLA.
 - Las inclusiones neuronales intranucleares estuvieron presentes en el 94% de los casos en 90 pacientes reportados, mientras que las inclusiones neuronales citoplasmáticas lo estuvieron en el 91% de los casos de 21 casos descriptos.
 - La presencia de gliosis y de “torpedos” (axones anormales de células de Purkinje supervivientes) fue aisladamente mencionada.

10. Referencias bibliográficas.

1. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. Edinburgh ; New York: Elsevier/Saunders; 2011.
2. Klockgether T, Paulson H. Milestones in ataxia. *Mov Disord*. 2011;26(6):1134-1141.
3. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):885-894.
4. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, Cerquetti D, Balej J, Millar Vernetti P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):607-615.
5. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):291-304.
6. Matilla-Duenas A, Corral-Juan M, Volpini V, Sanchez I. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:351-374.
7. Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Montero JM, Sanchez-Cruz G, Aguilera-Rodriguez R, et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):482-489.
8. Lima L, Coutinho P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorena Portuguese family. *Neurology*. 1980;30(3):319-322.
9. Flanigan K, Gardner K, Alderson K, Galster B, Otterud B, Leppert MF, et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet*. 1996;59(2):392-399.
10. Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR, Gincel D, Armbrust KR, Dalton JC, et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Nat Genet*. 2006;38(2):184-190.
11. Ranum LP, Schut LJ, Lundgren JK, Orr HT, Livingston DM. Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet*. 1994;8(3):280-284.

12. Khan NL, Giunti P, Sweeney MG, Scherfler C, Brien MO, Piccini P, et al. Parkinsonism and nigrostriatal dysfunction are associated with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Mov Disord.* 2005;20(9):1115-1119.
13. Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, LeGuern E, David G, et al. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet.* 1995;10(1):84-88.
14. Day JW, Schut LJ, Moseley ML, Durand AC, Ranum LP. Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family. *Neurology.* 2000;55(5):649-657.
15. Grewal RP, Achari M, Matsuura T, Durazo A, Tayag E, Zu L, et al. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Arch Neurol.* 2002;59(8):1285-1290.
16. Gatto EM, Gao R, White MC, Uribe Roca MC, Etcheverry JL, Persi G, et al. Ethnic origin and extrapyramidal signs in an Argentinean spinocerebellar ataxia type 10 family. *Neurology.* 2007;69(2):216-218.
17. Worth PF, Giunti P, Gardner-Thorpe C, Dixon PH, Davis MB, Wood NW. Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: linkage in a large British family to a 7.6-cM region on chromosome 15q14-21.3. *Am J Hum Genet.* 1999;65(2):420-426.
18. Srivastava AK, Choudhry S, Gopinath MS, Roy S, Tripathi M, Brahmachari SK, et al. Molecular and clinical correlation in five Indian families with spinocerebellar ataxia 12. *Ann Neurol.* 2001;50(6):796-800.
19. Herman-Bert A, Stevanin G, Netter JC, Rascol O, Brassat D, Calvas P, et al. Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2000;67(1):229-235.
20. Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Fukazawa T, Nogoshi S, Komeichi K, et al. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann Neurol.* 2000;48(2):156-163.
21. Storey E, Gardner RJ, Knight MA, Kennerson ML, Tuck RR, Forrest SM, et al. A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. *Neurology.* 2001;57(10):1913-1915.

22. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, Ikeuchi T, Maruyama M, Saito M, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet.* 1999;8(11):2047-2053.
23. Brkanac Z, Fernandez M, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Bird TD, et al. Autosomal dominant sensory/motor neuropathy with Ataxia (SMNA): Linkage to chromosome 7q22-q32. *Am J Med Genet.* 2002;114(4):450-457.
24. Schelhaas HJ, Ippel PF, Hageman G, Sinke RJ, van der Laan EN, Beemer FA. Clinical and genetic analysis of a four-generation family with a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia. *J Neurol.* 2001;248(2):113-120.
25. Knight MA, Gardner RJ, Bahlo M, Matsuura T, Dixon JA, Forrest SM, et al. Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain.* 2004;127(Pt 5):1172-1181.
26. Vuillaume I, Devos D, Schraen-Maschke S, Dina C, Lemainque A, Vasseur F, et al. A new locus for spinocerebellar ataxia (SCA21) maps to chromosome 7p21.3-p15.1. *Ann Neurol.* 2002;52(5):666-670.
27. Verbeek DS, van de Warrenburg BP, Wesseling P, Pearson PL, Kremer HP, Sinke RJ. Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. *Brain.* 2004;127(Pt 11):2551-2557.
28. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S, Azzedine H, Ravaux L, Boland A, et al. Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. *Ann Neurol.* 2004;55(1):97-104.
29. Yu GY, Howell MJ, Roller MJ, Xie TD, Gomez CM. Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 adjacent to SCA6. *Ann Neurol.* 2005;57(3):349-354.
30. van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, Krieger E, van de Graaf R, de Koning I, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia [corrected]. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):191-199.
31. Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, Seri M, Brussino A, Michielotto C, et al. SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain.* 2006;129(Pt 1):235-242.

32. Dudding TE, Friend K, Schofield PW, Lee S, Wilkinson IA, Richards RI. Autosomal dominant congenital non-progressive ataxia overlaps with the SCA15 locus. *Neurology*. 2004;63(12):2288-2292.
33. Storey E, Bahlo M, Fahey M, Sisson O, Lueck CJ, Gardner RJ. A new dominantly inherited pure cerebellar ataxia, SCA 30. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):408-411.
34. Basri R, Yabe I, Soma H, Sasaki H. Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. *J Hum Genet*. 2007;52(10):848-855.
35. Ozaki K, Doi H, Mitsui J, Sato N, Iikuni Y, Majima T, et al. A Novel Mutation in ELOVL4 Leading to Spinocerebellar Ataxia (SCA) With the Hot Cross Bun Sign but Lacking Erythrokeratodermia: A Broadened Spectrum of SCA34. *JAMA Neurol*. 2015;72(7):797-805.
36. Cadieux-Dion M, Turcotte-Gauthier M, Noreau A, Martin C, Meloche C, Gravel M, et al. Expanding the clinical phenotype associated with ELOVL4 mutation: study of a large French-Canadian family with autosomal dominant spinocerebellar ataxia and erythrokeratodermia. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):470-475.
37. Giroux JM, Barbeau A. Erythrokeratodermia with ataxia. *Arch Dermatol*. 1972;106(2):183-188.
38. Wang JL, Yang X, Xia K, Hu ZM, Weng L, Jin X, et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain*. 2010;133(Pt 12):3510-3518.
39. Sugihara K, Maruyama H, Morino H, Miyamoto R, Ueno H, Matsumoto M, et al. The clinical characteristics of spinocerebellar ataxia 36: a study of 2121 Japanese ataxia patients. *Mov Disord*. 2012;27(9):1158-1163.
40. Serrano-Munuera C, Corral-Juan M, Stevanin G, San Nicolas H, Roig C, Corral J, et al. New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. *JAMA Neurol*. 2013;70(6):764-771.
41. Tsoi H, Yu AC, Chen ZS, Ng NK, Chan AY, Yuen LY, et al. A novel missense mutation in CCDC88C activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. *J Med Genet*. 2014;51(9):590-595.

42. Tomoda A, Ikezawa M, Ohtani Y, Miike T, Kumamoto T. Progressive myoclonus epilepsy: dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA) in childhood. *Brain Dev.* 1991;13(4):266-269.
43. Vale J, Bugalho P, Silveira I, Sequeiros J, Guimaraes J, Coutinho P. Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):124-128.
44. Tang B, Liu C, Shen L, Dai H, Pan Q, Jing L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol.* 2000;57(4):540-544.
45. Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K, Yamada M. Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology.* 2009;32(3):176-183.
46. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology.* 2002;58(5):702-708.
47. Kraft S, Furtado S, Ranawaya R, Parboosingh J, Bleoo S, McElligott K, et al. Adult onset spinocerebellar ataxia in a Canadian movement disorders clinic. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(4):450-458.
48. Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, Bird TD, Gomez CM, Barkhaus PE, et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology.* 1998;51(6):1666-1671.
49. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain.* 2009;132(Pt 6):1577-1588.
50. Faruq M, Scaria V, Singh I, Tyagi S, Srivastava AK, Mukerji M. SCA-LSVD: a repeat-oriented locus-specific variation database for genotype to phenotype correlations in spinocerebellar ataxias. *Hum Mutat.* 2009;30(7):1037-1042.
51. Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, et al. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of

spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol*. 2004;61(5):727-733.

52. Orozco G, Estrada R, Perry TL, Arana J, Fernandez R, Gonzalez-Quevedo A, et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Sci*. 1989;93(1):37-50.

53. Teive HA, Roa BB, Raskin S, Fang P, Arruda WO, Neto YC, et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology*. 2004;63(8):1509-1512.

54. Alonso E, Martinez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord*. 2007;22(7):1050-1053.

55. Matilla-Duenas A, Sanchez I, Corral-Juan M, Davalos A, Alvarez R, Latorre P. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2010;9(2):148-166.

56. Perutz MF. Glutamine repeats as polar zippers: their role in inherited neurodegenerative disease. *Mol Med*. 1995;1(7):718-721.

57. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(8):641-655.

58. Todd PK, Paulson HL. RNA-mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders. *Ann Neurol*. 2010;67(3):291-300.

59. Sisodia SS. Nuclear inclusions in glutamine repeat disorders: are they pernicious, coincidental, or beneficial? *Cell*. 1998;95(1):1-4.

60. Hekman KE, Gomez CM. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):554-561.

61. Bettencourt C, Ryten M, Forabosco P, Schorge S, Hersheson J, Hardy J, et al. Insights from cerebellar transcriptomic analysis into the pathogenesis of ataxia. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):831-839.

62. Komure O, Sano A, Nishino N, Yamauchi N, Ueno S, Kondoh K, et al. DNA analysis in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy: correlation between CAG

- repeat length and phenotypic variation and the molecular basis of anticipation. *Neurology*. 1995;45(1):143-149.
63. Pearson CE, Nichol Edamura K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet*. 2005;6(10):729-742.
64. Tezenas du Montcel S, Durr A, Bauer P, Figueroa KP, Ichikawa Y, Brussino A, et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain*. 2014;137(Pt 9):2444-2455.
65. Globas C, du Montcel ST, Baliko L, Boesch S, Depondt C, DiDonato S, et al. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord*. 2008;23(15):2232-2238.
66. Rivaud-Pechoux S, Durr A, Gaymard B, Cancel G, Ploner CJ, Agid Y, et al. Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type I. *Ann Neurol*. 1998;43(3):297-302.
67. Stevanin G, Durr A, David G, Didierjean O, Cancel G, Rivaud S, et al. Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology*. 1997;49(5):1243-1246.
68. Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*. 2008;71(13):982-989.
69. David G, Durr A, Stevanin G, Cancel G, Abbas N, Benomar A, et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet*. 1998;7(2):165-170.
70. Rossi M, Perez-Lloret S, Cerquetti D, Merello M. Movement disorders in autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1(3):DOI:10.1002/mdc1003.12042.
71. van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg BP. Movement disorders in spinocerebellar ataxias. *Mov Disord*. 2011;26(5):792-800.
72. Kim JY, Kim SY, Kim JM, Kim YK, Yoon KY, Kim JY, et al. Spinocerebellar ataxia type 17 mutation as a causative and susceptibility gene in parkinsonism. *Neurology*. 2009;72(16):1385-1389.

73. Lu CS, Wu Chou YH, Kuo PC, Chang HC, Weng YH. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol*. 2004;61(1):35-38.
74. Lu CS, Wu Chou YH, Yen TC, Tsai CH, Chen RS, Chang HC. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord*. 2002;17(5):1046-1051.
75. Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, Liu TY, Boss M, Seltzer W, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology*. 2000;55(6):800-805.
76. Shan DE, Soong BW, Sun CM, Lee SJ, Liao KK, Liu RS. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol*. 2001;50(6):812-815.
77. Hagenah JM, Zuhlke C, Hellenbroich Y, Heide W, Klein C. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17. *Mov Disord*. 2004;19(2):217-220.
78. Mariotti C, Alpini D, Fancellu R, Soliveri P, Grisoli M, Ravaglia S, et al. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients. *J Neurol*. 2007;254(11):1538-1546.
79. Muzaimi MB, Wiles CM, Robertson NP, Ravine D, Compston DA. Task specific focal dystonia: a presentation of spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(10):1444-1445.
80. Schneider SA, van de Warrenburg BP, Hughes TD, Davis M, Sweeney M, Wood N, et al. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family. *Neurology*. 2006;67(9):1701-1703.
81. Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O, Shimohata M, Inenaga C, Fujita N, et al. SCA17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol*. 2004;55(2):281-286.
82. Cancel G, Durr A, Didierjean O, Imbert G, Burk K, Lezin A, et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):709-715.
83. De Rosa A, Striano P, Barbieri F, de Falco A, Rinaldi C, Tucci T, et al. Suppression of myoclonus in SCA2 by piracetam. *Mov Disord*. 2006;21(1):116-118.

84. Sequeiros J, Martindale J, Seneca S, Giunti P, Kamarainen O, Volpini V, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular genetic testing of SCAs. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(11):1173-1176.
85. Committee On B, Committee On Genetics AND, American College Of Medical Genetics AND, Genomics S, Ethical, Legal Issues C. Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics.* 2013;131(3):620-622.
86. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Durr A, Giunti P, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):552-562.
87. Matilla-Duenas A. The ever expanding spinocerebellar ataxias. Editorial. *Cerebellum.* 2012;11(4):821-827.
88. Dohlinger S, Hauser TK, Borkert J, Luft AR, Schulz JB. Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2008;7(2):204-214.
89. Viau M, Boulanger Y. Characterization of ataxias with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10(6):335-351.
90. Stevanin G, Herman A, Brice A, Durr A. Clinical and MRI findings in spinocerebellar ataxia type 5. *Neurology.* 1999;53(6):1355-1357.
91. Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hubsch T, Rakowicz M, Mariotti C, et al. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage.* 2010;49(1):158-168.
92. Burk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain.* 1996;119 (Pt 5):1497-1505.
93. Wang H, Shao B, Wang L, Ye Q. Fahr's disease in two siblings in a family: A case report. *Exp Ther Med.* 2015;9(5):1931-1933.
94. Yagishita S, Inoue M. Clinicopathology of spinocerebellar degeneration: its correlation to the unstable CAG repeat of the affected gene. *Pathol Int.* 1997;47(1):1-15.
95. Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol.* 2008;115(1):71-86.

96. Houlden H, Johnson J, Gardner-Thorpe C, Lashley T, Hernandez D, Worth P, et al. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11. *Nat Genet.* 2007;39(12):1434-1436.
97. Durr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol.* 1996;39(4):490-499.
98. Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone; 1984. 266 p. p.
99. Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Jr., Servadio A, Beaudet AL, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet.* 1993;4(3):221-226.
100. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol.* 1993;61:1-14.
101. Isashiki Y, Kii Y, Ohba N, Nakagawa M. Retinopathy associated with Machado--Joseph disease (spinocerebellar ataxia 3) with CAG trinucleotide repeat expansion. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(6):808-810.
102. Rufa A, Dotti MT, Galli L, Orrico A, Sicurelli F, Federico A. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) associated with retinal pigmentary degeneration. *Eur Neurol.* 2002;47(2):128-129.
103. Thurtell MJ, Biousse V, Newman NJ. Rod-cone dystrophy in spinocerebellar ataxia type 1. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(7):956-958.
104. Marras C, Lohmann K, Lang A, Klein C. Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology.* 2012;78(13):1016-1024.
105. Ozinga SJ, Machado AG, Miller Koop M, Rosenfeldt AB, Alberts JL. Objective assessment of postural stability in Parkinson's disease using mobile technology. *Mov Disord.* 2015;30(9):1214-1221.
106. Sanchez Rodriguez MT, Collado Vazquez S, Martin Casas P, Cano de la Cuerda R. Neurorehabilitation and apps: A systematic review of mobile applications. *Neurologia.* 2015.

107. Printy BP, Renken LM, Herrmann JP, Lee I, Johnson B, Knight E, et al. Smartphone application for classification of motor impairment severity in Parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:2686-2689.
108. Semple JL, Sharpe S, Murnaghan ML, Theodoropoulos J, Metcalfe KA. Using a mobile app for monitoring post-operative quality of recovery of patients at home: a feasibility study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2015;3(1):e18.
109. Lee W, Evans A, Williams DR. Validation of a Smartphone Application Measuring Motor Function in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2016.
110. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264-269, W264.
111. Ludbrook J. Multiple comparison procedures updated. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25(12):1032-1037.
112. Julious SA, Campbell MJ. Tutorial in biostatistics: sample sizes for parallel group clinical trials with binary data. *Stat Med.* 2012;31(24):2904-2936.
113. Rossi M, Perez Lloret S, Cerquetti D, Merello M. Movement Disorders in Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(3):7.
114. Han Y, Yu L, Zheng HM, Guan YT. Clinical and genetic study of spinocerebellar ataxia type 7 in East Asian population. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(16):2274-2278.
115. Wardle M, Morris HR, Robertson NP. Clinical and genetic characteristics of non-Asian dentatorubral-pallidoluysian atrophy: A systematic review. *Mov Disord.* 2009;24(11):1636-1640.
116. De Michele G, Maltecca F, Carella M, Volpe G, Orio M, De Falco A, et al. Dementia, ataxia, extrapyramidal features, and epilepsy: phenotype spectrum in two Italian families with spinocerebellar ataxia type 17. *Neurol Sci.* 2003;24(3):166-167.
117. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet.* 2001;10(14):1441-1448.

118. Teive HA, Munhoz RP, Raskin S, Arruda WO, de Paola L, Werneck LC, et al. Spinocerebellar ataxia type 10: Frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. *Mov Disord*. 2010;25(16):2875-2878.
119. Siebert M, Donis KC, Socal M, Rieder CR, Emmel VE, Vairo F, et al. Glucocerebrosidase gene variants in parkinsonian patients with Machado Joseph/spinocerebellar ataxia 3. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(2):185-190.
120. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(4):339-345.
121. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum*. 2005;4(1):2-6.
122. Schelhaas HJ, Ippel PF, Beemer FA, Hageman G. Similarities and differences in the phenotype, genotype and pathogenesis of different spinocerebellar ataxias. *Eur J Neurol*. 2000;7(3):309-314.
123. Verbeek DS, van de Warrenburg BP. Genetics of the dominant ataxias. *Semin Neurol*. 2011;31(5):461-469.
124. Zumrova A. Problems and possibilities in the differential diagnosis of Syndrome Spinocerebellar Ataxia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(2):98-108.
125. Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology*. 2011;77(11):1035-1041.
126. Merskey H. The taxonomy of pain. *Med Clin North Am*. 2007;91(1):13-20, vii.
127. Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, et al. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord*. 2005;20(11):1405-1412.