



# Ataxias hereditarias: clasificación y diagnóstico

## *Hereditary ataxias: classification and diagnosis*

Francisco Javier Arpa Gutiérrez<sup>1</sup> y María José Abenza Abildúa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia,

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Fundación IdiPAZ;

<sup>2</sup>Sección de Neurología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

### Resumen

Las ataxias hereditarias (AH) son enfermedades neurodegenerativas de base genética que traducen una disfunción del cerebelo y sus conexiones. Si el cuadro clínico se limita a la afectación del cerebelo se consideran «ataxias puras»; si implica la coexistencia de las manifestaciones cerebelosas con la afectación de otras estructuras neurológicas o sistémicas se aplica el concepto de «ataxia-plus». En España, las cifras de prevalencia de las AH en los años 2018-2019 se estiman en 5,48 casos/100.000 habitantes. Dentro de las AH podemos encontrar ataxias con patrón de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X o mitocondrial. El descubrimiento de los genes causales de las AH es muy relevante para clasificarlas según los perfiles biológicos junto con sus características clínicas. Según la edad de inicio reconocemos cinco categorías principales: ataxias congénitas, ataxias de inicio muy precoz durante la infancia (< 2 años), ataxias de inicio durante la niñez (2-12 años), ataxias de inicio durante la adolescencia hasta la edad adulta temprana (< 25 años) y ataxias de inicio tardío después de los 25 años. En función del patrón de herencia genética describimos en tablas las AH principales dominantes, recesivas, mitocondriales, así como un resumen de las principales AH y las ataxias episódicas. Finalmente se aborda el protocolo de estudio de las AH y se resume el tratamiento fisiopatológico de las que lo permiten.

**Palabras clave:** Ataxia hereditaria. Ataxia congénita. Ataxias dominantes. Ataxias episódicas. Ataxias recesivas. Clasificación genética.

### Abstract

*Hereditary ataxias (HAs) are genetically based neurodegenerative diseases that cause the dysfunction of the cerebellum and its connections. If the clinical picture is limited to involvement of the cerebellum, they are considered “pure ataxias”; while if it implies the coexistence of cerebellar manifestations with the involvement of other neurological or systemic structures, the concept of “ataxia-plus” is applied. In Spain, the prevalence for HAs in the years 2018-2019 is estimated in 5.48 cases/100,000 inhabitants. Within the HAs, we can find ataxias with an autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, or mitochondrial inheritance pattern. The discovery of the causal genes of the HAs is very relevant to classify them according to the biological profiles, together with their clinical characteristics. According to the age of onset, we recognize five main categories: congenital ataxias, ataxias with very early onset during infancy (< 2 years), ataxias with onset during childhood (2-12 years), ataxias with onset during adolescence up to the age of early adulthood (< 25 years) and late-onset ataxias after age 25 years. Depending on the pattern of genetic inheritance, we describe in tables the main autosomal dominant, autosomal recessive, and mitochondrial HAs, as well as a summary of the main HAs and episodic ataxias. Finally, the protocol for the study of HAs is discussed and the pathophysiological treatment of those that allow it is summarised.*

**Keywords:** Hereditary ataxia. Congenital ataxia. Dominant ataxias. Episodic ataxias. Recessive ataxias. Genetic classification.

#### Autor de correspondencia:

María José Abenza Abildúa

E-mail: mjose.abenza@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 20-06-2022

Fecha de aceptación: 29-06-2022

DOI: 10.24875/KRANION.M22000038

Disponible en internet: 29-10-2022

Kranion. 2022;17:81-96

[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

## INTRODUCCIÓN

### Definición

Las ataxias cerebelosas constituyen un amplio grupo de trastornos que afectan al cerebelo y/o los sistemas olivo-pontocerebeloso o espinocerebeloso. El reconocimiento original de estas enfermedades se ha basado en la identificación de sus características clínicas y patológicas.

Las ataxias hereditarias (AH) son enfermedades neurodegenerativas de base genética que traducen una disfunción del cerebelo y sus conexiones. Si las manifestaciones clínicas se limitan a la afectación del cerebelo se consideran «ataxias puras». El concepto de «ataxia-plus» implica la coexistencia de estos síntomas con la afectación de otras estructuras neurológicas o sistémicas, por lo que la clínica es más compleja.

Las ataxias cerebelosas clásicamente se han clasificado como adquiridas, congénitas y hereditarias, aunque la inmensa mayoría de las ataxias congénitas también tienen un origen genético. Dentro de las AH podemos encontrar ataxias con patrón de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X o mitocondrial. El presente trabajo revisa someramente la descripción, diagnóstico y tratamiento de este último grupo.

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 10, las ataxias se incluyen dentro del grupo R27 (R27.0 Ataxia, atáxica); por ejemplo, G11.9: Ataxia cerebelosa; G11.3: Ataxia cerebelosa por defectos de reparación del ADN; G11.9: Ataxia cerebral (hereditaria); G11.1: Ataxia espinal hereditaria (de Friedreich), etc.<sup>1</sup>.

### Epidemiología

Están clasificadas dentro del grupo de las enfermedades raras (aquellas con una prevalencia menor de un caso/2.000 habitantes). Pueden afectar a cualquier sexo y edad, aunque el diagnóstico suele hacerse en la 3.<sup>a</sup>-4.<sup>a</sup> décadas. A nivel mundial se calculan unos 3-20 casos/100.000 habitantes. En España, la prevalencia en los años 2018-2019 se estima en 5,48 casos/100.000 habitantes<sup>2</sup>. La AH dominante más frecuente en nuestro medio es la SCA3, seguida de la SCA2. Las AH recesivas más frecuentes son la ataxia de Friedreich y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Desafortunadamente, y como en la mayoría de las series publicadas, en nuestro país sigue habiendo un porcentaje elevado de pacientes sin un diagnóstico definitivo (47,6%)<sup>2</sup>.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación de las AH y los criterios diagnósticos modernos se plantearon en 1983 por la Dra. Harding<sup>3,4</sup>, que propuso una clasificación basada en los datos clínicos y la información genética obtenida de

la historia familiar, el árbol genealógico. Distinguía esta autora las ataxias congénitas, generalmente no progresivas, los trastornos atáxicos de causa metabólica conocida o por defecto de reparación del ADN y los trastornos atáxicos de etiología desconocida, la mayoría de ellos de carácter progresivo. En este último grupo incluía, por un lado, las ataxias cerebelosas de inicio precoz, que generalmente comienzan antes de los 25 años; la mayoría de ellas son de herencia autosómica recesiva y que actualmente se clasifican como ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ARCA, por sus siglas en inglés). Algunos pacientes con ARCA pueden manifestar los síntomas después de los 25 años, pero generalmente los presentan antes de los 40. Por otro lado, distinguía las ataxias cerebelosas de inicio tardío (por lo general después de los 25 años), que generalmente son ataxias cerebelosas autosómicas dominantes, ataxias autosómicas dominantes periódicas (ataxias episódicas, EA por sus siglas en inglés) y ataxias cerebelosas idiopáticas de inicio tardío. Además, las AH también incluían los raros trastornos ligados al cromosoma X y el grupo de las enfermedades mitocondriales que manifiestan síntomas atáxicos.

Esta clasificación se ha ido modificando por el descubrimiento de nuevos genes causales y el recurso al diagnóstico genético molecular en la práctica clínica, por lo que se han actualizado muy recientemente<sup>5-8</sup>.

Desde un punto de vista didáctico y práctico, en este artículo se aborda la clasificación de las AH en función de los criterios genéticos de Harding<sup>3,4</sup>, las vías biológicas en las que están involucrados los genes de la enfermedad y el fenotipo clínico (incluida la edad de inicio) de acuerdo con la orientación del sitio web *Washington University Neuromuscular Disease Center* (<http://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/aindex.html>)<sup>9</sup>.

### Tipos de herencia genética

Los principales modos de transmisión genética son:

- Autosómica dominante: una sola copia del gen mutado es suficiente para desarrollar la enfermedad, transmisión vertical, riesgo de transmisión del 50% con cada embarazo.
- Autosómica recesiva: ambas copias del gen deben estar mutadas para desarrollar la enfermedad, transmisión horizontal, riesgo de transmisión del 25% por cada embarazo de la misma pareja.
- Ligada al cromosoma X: los hombres se ven afectados por afecciones ligadas al cromosoma X cuando las mujeres portadoras transmiten su X mutado, un 25% de riesgo de transmisión de la enfermedad por cada embarazo de una portadora (el 50% de los niños serán enfermos, el 50% de las niñas serán portadoras, no enfermas o con síntomas de menor intensidad que los niños). La transmisión padre enfermo-hija es sistemática, no hay transmisión padre enfermo-hijo.

**TABLA 1.** Principales ataxias espinocerebelosas (SCA) autosómicas dominantes. Tipos de mutaciones

<b>Repeticiones CAG</b>	Codificantes	SCA1 (ATXN1, 6p22.3); SCA2 (ATXN2, 12q24.12); SCA3 (ATXN3, 14q32.12); SCA6 (CACNA1A, 19p13.13); SCA7 (ARXN7, 3p14.1); SCA17 (TBP, 6q27); DRPLA (ATN1, 12p13.31)
	No codificantes	SCA12 (PPP2R2B, 5q32)
<b>Otras repeticiones</b>	CTG/CAG ATTCT TGGAA GGCCTG (intrónica) ATTTC (inserción) (no codificante)	SCA8 (ATXN8OS, 13q21.33/ATXN8, 13q21) SCA10 (ATXN10, 22q13.31) SCA31 (BEAN, 16q21) SCA36 (NOP56, 20p13) SCA37 (DAB1, 1p32.2-p32.1)
<b>Otras mutaciones</b>	Puntuales	SCA5 (SPTBN2, 11q13.2); SCA11 (TTBK2, 15q15.2); SCA13 (KCNC3, 19q13.33); (SCA14 (PRKCG, 19q13.42); SCA15-16 y 29 (ITPR1, 3p26.1); SCA19 (KCND3, 1p13.2); (SCA21 (TMEM240, 1p36.33); SCA23 (PDYN, 20p13); SCA26 (EEF2, 19p13.3); SCA27 (FGF14, 13q33.1); SCA28 (AFG3L2, 18q11.21), SCA34 (ELOVL4, 6q14.1); SCA35 (TGM6, 20p13); SCA38 (ELOVL5, 6p12.1); SCA40 (CCDC88C, 14q32.11-q32.12); SCA41 (TRPC3, 4q27); SCA42 (CACNA1G, 17q21.33); SCA43 (MME, 3q25.2); SCA44 (GRM1, 6q24.3); SCA45 (FAT2, 5q33.1); SCA46 (PLD3, 19q13.2); SCA47 (PUM1, 1p35.2); SCA48 (STUB1, 16p13.3); SLC1A3 (5p13.2)
	Duplicación	SCA20 (11q22)
	Delección	SCA22 (KCND3, 1p13.2)
<b>Locus</b>		SCA18 (7q22-q32); SCA25 (2p21-p13); SCA30 (4q34.3-q35.1); SCA32 (7q32-q33); SCA39 (11q21-q22.3)
<b>Edad de comienzo</b>	Tardío ( $\geq 25$ años)	SCA1; SCA3; SCA4; SCA5; SCA6; SCA8; SCA9; SCA11; SCA12; SCA14; SCA15; SCA16; SCA19; SCA20; SCA22; SCA23; SCA26; SCA27; SCA30; SCA31; SCA32; SCA34; SCA35; SCA36; SCA37; SCA38; SCA40; SCA41; SCA42; SCA43; SCA44; SCA45; SCA46; SCA47; SCA48; SLC1A3; DRPLA
	Adulto joven	SCA2; SCA7; SCA10; SCA17; SCA18; SCA19; SCA21; SCA22; SCA27; SCA28; SCA42; DRPLA
	Infancia	SCA13; SCA19; SCA21; SCA25; SCA27; SCA39; SCA42; SCA47; DRPLA
<b>Anticipación</b>		SCA1; SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA8; SCA10; SCA12; SCA17; SCA20; SCA22; SCA31; DRPLA

– Mitocondrial: a diferencia del ADN nuclear, este modo de transmisión se refiere a anomalías genéticas del ADN mitocondrial. Las mitocondrias se transmiten de las mujeres. Existe el riesgo de que la enfermedad mitocondrial de una mujer afectada pueda transmitirse a cada uno de sus hijos, independientemente del sexo. Dependiendo de la proporción de

mitocondrias con anomalías genéticas que se transmitan la enfermedad es más o menos grave.

En función de este patrón de herencia genética la información se ha ordenado en diversas tablas: principales AH dominantes y recesivas (Tablas 1-3), mitocondriales (Tabla 4), así como un resumen de las principales AH (Tabla 5) y EA (Tabla 6).

**TABLA 2.** Principales ataxias espinocerebelosas (SCA) autosómicas dominantes. Manifestaciones clínicas

<b>Polineuropatía</b>	SCA1; SCA2; SCA3; SCA4; SCA6; SCA8; SCA12; SCA14; SCA18; SCA25; SCA27; SCA38; SCA43; SCA46
<b>Motoneurona inferior, fasciculaciones</b>	SCA3; SCA36
<b>Signos de motoneurona superior</b>	SCA1; SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA8; SCA9; SCA12; SCA17; SCA23; SCA28; SCA35; SCA39; SCA40; SCA42; SCA44 ( $\pm$ ); SCA47
<b>Parkinsonismo</b>	SCA2; SCA3; SCA8; SCA9; SCA12; SCA17; SCA19; SCA20; SCA21; SCA48
<b>Corea</b>	SCA2 (rara); SCA17; SCA27; SCA47; SCA48; DRPLA
<b>Distonía</b>	SCA3; SCA12 (axial); SCA17; SCA19; SCA35 (tortícolis); SCA48
<b>Discinesia</b>	SCA27
<b>Temblor</b>	SCA2; SCA8; SCA12; SCA15-16 y 29; SCA19; SCA20 (palatino); SCA27

(Continúa)

**TABLA 2.** Principales ataxias espinocerebelosas (SCA) autosómicas dominantes. Manifestaciones clínicas (*continuación*)

<b>Mioclono</b>		SCA1; SCA2; SCA3; SCA5; SCA6; SCA7; SCA10; SCA11; SCA14; SCA19
<b>Disfonía</b>		SCA20
<b>Deterioro cognitivo</b>		SCA1; SCA2; SCA3; SCA8; SCA12; SCA13; SCA16; SCA19; SCA21; SCA22; SCA29; SCA47; SCA48; DRPLA
<b>Retraso mental</b>		SCA13; SCA21; SCA27
<b>Crisis epilépticas</b>		SCA7; SCA10; SCA13; SCA17; SCA47; DRPLA
<b>Sacadas lentas</b>		SCA1, SCA2; SCA3; SCA6; SCA7; SCA28; SCA46
<b>Nistagmo</b>	<i>Downbeat</i>	SCA6; SCA45
	De reojo	SCA1; SCA3; SCA6; SCA26; SCA46
	<i>Head-shaking</i>	SCA6
<b>Pseudoexoftalmos</b>		SCA1; SCA2; SCA3
<b>Oftalmoparesias</b>		SCA1; SCA2; SCA3; SCA7; SCA8; SCA9; SCA28
<b>Ptosis</b>		SCA7; SCA28; SCA47
<b>Movimientos verticales anormales</b>		SCA6; SCA26; SCA30; SCA37
<b>Retinopatía/maculopatía/pérdida de visión</b>		SCA7; SCA47
<b>Hipoacusia</b>		SCA19
<b>Atrofia troncoencefálica</b>		SCA1; SCA2; SCA3; SCA6 (leve); SCA7; SCA13; SCA34; SCA40

**TABLA 3.** Principales ataxias autosómicas recesivas según su edad de inicio

<b>1 mes-2 años</b>		
SCAR 12 (ataxia con epilepsia y retraso mental: SCAR). Inicio 9-24 meses	SCAR15 (Salih): inicio 7-12 meses	SCAR 20. Inicio 1. <sup>er</sup> año
CDG1C (síndrome de glucoproteína con deficiencia de carbohidrato tipo 1C). Inicio: congénita	Síndrome de Dravet con neuropatía motora. Inicio: 2-6 meses	Ataxia opsoclono-mioclono. Inicio: 5 meses. Trastorno alélico: epilepsia mioclónica progresiva
Ataxia, apraxia oculomotora y atrofia cerebelosa (SCAR18). Inicio: infancia precoz. Alélica con SPG complicada y ataxia semidominante	Displasia cerebelosa y quistes (CDC). Inicio: infancia precoz	Síndrome cerebro-renal; síndrome Birk-Landau-Perez. Inicio: 1-2 años
Hipoplasia pontocerebelosa con atrofia muscular espinal (PCH1B). Inicio: 1-3 años	Ataxia cerebelosa, anomalías cerebrales y defectos de conducción cardíaca (CABAC). Inicio: infancia	Ataxia Cayman. Inicio: primera infancia
Ataxia cerebelosa 1 (CLA1; Norman; CPD III; SCAR2). Inicio: vida temprana	Cataratas congénitas, dismorfia facial y neuropatía (CCFDN). Inicio: infancia	SCAR19: ataxia y sordera (Lichtenstein-Knorr). Inicio: < 2 años
Síndrome sistema nervioso-renal (síndrome de Galloway-Mowat, GAMOS). Inicio: < 2 años. Alélica con SCAR5	Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil y retraso psicomotor (SCAR14; SPARCA1). Inicio: infancia precoz	Neuropatía y hepatocerebelo (SCAR21). Inicio: 9 meses-3 años
Variante síndrome KARS: ataxia, sordera y neuropatía óptica. Inicio: infancia precoz	Leucoencefalopatía progresiva, con fallo ovárico (LKENP); variante AARS2. Inicio: infancia precoz	Marinesco-Sjögren. Inicio: infancia. Variante: CCFDN
Trastorno Salla. Inicio: 12-18 meses. Hidrops fetal	Atrofia cerebelosa, epilepsia y trastorno del desarrollo (CHEGDD). Inicio: infancia precoz	Trastorno del neurodesarrollo con ataxia, hipotonía y microcefalia (NEDAHM). Inicio: congénita

(Continúa)

**TABLA 3.** Principales ataxias autosómicas recesivas según su edad de inicio (*continuación*)

<b>1 mes-2 años</b>		
Trastorno del neurodesarrollo con hipotonía, ataxia cerebelosa ± crisis (NEDHCAS). Inicio: infancia precoz	Trastorno del neurodesarrollo con microcefalia. Inicio: infancia precoz	Trastorno del neurodesarrollo con microcefalia, ataxia y crisis (NEDMAS). Inicio: infancia precoz
SCAR31. Inicio: infancia precoz		
<b>2-12 años</b>		
SCAR 23. Inicio 2 meses-12 años	SCAR 22 (con síntomas piramidales). Inicio en infancia	Ataxia + epilepsia mioclónica progresiva (Mar del Norte). Inicio: 1-3 años. EPM6
Síndrome ataxia-epilepsia mioclónica progresiva. Inicio: 4-5 años	Mioclono báltico (Unverricht-Lundborg). Edad de inicio: 6-20 años. Muerte a los 25-30 años	Ataxia + neuropatía motora. Inicio: 5-6 años. Alélica con adrenoleucodistrofia neonatal y síndrome de Zellweger
Ataxia espástica + neuropatía motora. Inicio: 1-5 años	Ataxia con parálisis de la mirada hacia arriba. Inicio: 3-4 años	Ataxia con apraxia oculomotora 4 (AOA4). Inicio: 1-9 años
Ataxia cerebelosa de inicio en infancia (SCAR7). Alélica con ceroidolipofuscinoso 2 (CLN2)	Ataxia cerebelosa de inicio temprano con reflejos tendinosos conservados (EOCA). Inicio: 1. <sup>a</sup> -2. <sup>a</sup> década	Neurodegeneración con retraso del desarrollo, ataxia y neuropatía axonal (CONDSIAS). Inicio: 1-13 años
Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente (CACH). Inicio variable: de infancia a adolescencia	Ataxia con distrofia muscular en ojo de buey. Inicio: infancia	FRDA 2: inicio: 5-14 años
Ataxia espinocerebelosa con ceguera y sordera (SCAR3). Inicio: infancia	Ataxia de cordones posteriores y retinitis pigmentosa (AXPC1; PCARP). Inicio: infancia	PHAR: Polineuropatía, sordera, ataxia, retinitis pigmentosa y cataratas. Inicio: infancia
Síndrome Karak (NBIA2B). Inicio: 4-6 años. Alélica con distrofia neuroaxonal infantil	Crisis, sordera neurosensorial, ataxia, retraso mental y alteración electrolítica (SeSAME). Inicio < 5 años	Ataxia espinocerebelosa con movimientos oculares lentos (SDSEM). Inicio: 1. <sup>a</sup> década
Ataxia-temblor con leucodistrofia con hipomielinización central (TACH). Inicio: 1-5 años	Trastorno del neurodesarrollo con microcefalia, ataxia y crisis (NEDMAS). Inicio: infancia	Ataxia + cataratas, de inicio en infancia (SCAR24). Inicio: 5-8 años
Atrofia cerebelosa, alteración visual y retraso psicomotor (CAVIPMR). Inicio: infancia precoz	Cataratas congénitas, sordera y neurodegeneración (CCHLND). Inicio: infancia	LGMD 2S: distrofia de extremidad con trastorno del movimiento y discapacidad intelectual. Inicio: infancia
Ataxia espinocerebelosa con ceguera y sordera 1 (SCABD1). Inicio: 3 años. Alélica con Zellweger 4A, PDB 4B, y síndrome Heimler 2	Ataxia cerebelosa, degeneración retiniana y deterioro cognitivo. Inicio: 8-15 años	Ataxia + neurodegeneración y epilepsia (NEDAMSS). Inicio: 1. <sup>a</sup> década
Trastorno del neurodesarrollo con atrofia cerebelosa y crisis (NEDCAS). Inicio: infancia. Alélica con rigidez y síndrome de crisis focales, muerte neonatal (RMSFL)	Trastorno del neurodesarrollo con discapacidad intelectual, hipotonía y ataxia (NEDIDHA)	Variante SH3TC2: neuropatía + síndrome cerebeloso. Inicio: 1. <sup>a</sup> década. Alélica con CMT 4C
Neurodegeneración de inicio en infancia con atrofia cerebelosa (CONDCA). Inicio: infancia	Leucodistrofia + ataxia y sordera (AR-LAD). Inicio: 3-8 años	
<b>Adolescentes y adultos jóvenes</b>		
PNPLA6: ataxia cerebelosa (variante). Edad inicio: 2. <sup>a</sup> década. Curso progresivo. Alélica con SPG39	SCAR8: ataxia cerebelosa pura (ARCA1: ataxia Beauce). Inicio: media 30 años (17-46). Alélica con Emery-Dreifuss MD, Tipo 4	Ataxia cerebelosa con retraso psicomotor (ARCA; SCAR11). Inicio: 6. <sup>a</sup> década
Polineuropatía desmielinizante + epilepsia mioclónica. Inicio: 2. <sup>a</sup> -3. <sup>a</sup> década	Ataxia + neuropatía motora 2 (SCAR 10). Inicio: 13-45 años	Ataxia con apraxia oculomotora 3 (AOA3). Inicio: 12-18 años
Ataxia espinocerebelosa recesiva 26 (SCAR26). Inicio: 28 años	Ataxia cerebelosa, neuronopatía, síndrome de arreflexia vestibular (CANVAS). Inicio: 33-71 años (media 60)	Ataxia, neuropatía sensitiva y tos. Inicio: 18-30 años

(Continúa)

**TABLA 3.** Principales ataxias autosómicas recesivas según su edad de inicio (*continuación*)

<b>Adolescentes y adultos jóvenes</b>			
Ataxia cerebelosa e hipogonadismo hipogonadotropo (CAHH; Gordon Holmes; GDHS). Inicio: 4. <sup>a</sup> década	Ataxia cerebelosa, degeneración retinal y deterioro cognitivo. Inicio: 8-15 años	Ataxia ± hipogonadismo o espasticidad (SCAR16). Inicio: 2-49 años	
Ataxia con parálisis del abductor laringeo y neuropatía motora. Inicio: 5. <sup>a</sup> -6. <sup>a</sup> décadas	Leucoencefalopatía con ataxia (LKPAT). Inicio: adolescencia o adulto	Ataxia espinocerebelosa con intrusiones sacádicas (SCAS1; SCAR4; SCA24). Inicio: 3. <sup>a</sup> -4. <sup>a</sup> décadas	
Trastorno cerebeloparenquimatoso II (CPD II). Inicio: 4. <sup>a</sup> -5. <sup>a</sup> décadas	Trastorno cerebeloparenquimatoso V (CPD V; disinergia cerebelosa mioclónica). Inicio: 4. <sup>a</sup> -5. <sup>a</sup> décadas	Ataxia del adulto con lesiones talámicas. Inicio: 30 años. Progresión: 1. <sup>a</sup> -2. <sup>a</sup> décadas. Alélica con SANDO	
Síndrome variante KARS: leucoencefalopatía. Inicio: 1-35 años			

**TABLA 4.** Ataxias mitocondriales según su edad de inicio y patrón de herencia

<b>Infancia &lt; 2 años</b>	<b>Infancia 2-12 años</b>	<b>Comienzo juvenil &lt; 25 años</b>	<b>Comienzo tardío ≥ 25 años</b>
ADN mitocondrial: herencia materna			
	Síndrome variante de MTATP6: retraso mental + ataxia	Leucodistrofia con ataxia progresiva y parálisis bulbar: delección grande de ADNmt	
	Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, ictus (MELAS): MTTL1, MTTL2, MTCO3, mtRNA-VAL, mtRNA-SER, mtRNA-PHE, mtRNA-CYS, mtRNA-LYS, mtRNA-HIS, mtRNA-GLU, mtRNA, MTND1, MTND3, MTND5, MTND6, MTCYB, MTCO1		
	Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF): mtRNA-SER, MTTL1 mtRNA-PHE, mtRNA-HIS, mtRNA-ILE, mtRNA-PRO		
	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP): MTATP6		
	Miopatía, sordera y trastornos del SNC: MTTS1	Síndrome variante de MTATP6: Leigh juvenil con ataxia e insuficiencia respiratoria	Ataxia, cataratas y diabetes mellitus: ARNt serina 2 (MTTS2)
	Sordera sindrómica esporádica, cataratas, miopatía, ataxia, epilepsia mioclónica y atrofia óptica: MTCO1		Ataxia; debilidad distal; retinopatía y atrofia óptica: MTCO2
Autosómicas recesivas			
Ataxia, mielopatía y enfermedad de la piel (PEBEL): NAXE; 1q22	Síndrome variante de SPG7: ataxia + espasticidad y PEO, inicio en la edad adulta: PGN; 16q24.3		
Degeneración cerebeloso-retiniana infantil (ICRD): 22q13.2	Ataxia cerebelosa con deficiencia de coenzima Q10 muscular (EAQH): APTX; 9p21.1		
Charlevoix-Saguenay-ataxia espástica (ARSACS; SPAX 6): SACS; 13q12.12			
SCAR9: ataxia cerebelosa, crisis y deficiencia de ubiquinona (ARCA2; COQ10D4): ADCK3; 1q42.13	Aciduria hidroxiglutárica L-2: L2HGDH; 14q21.3		
Ataxia, síndrome piramidal y deficiencia de citocromo oxidasa (MC4DN3): COX10; 17p12	Ataxia de Friedreich: FXN: 9q21.11		
Ataxia, síndrome piramidal y deficiencia de citocromo oxidasa (MC4DN11): COX20; 1q44	Leucoencefalopatía con afectación del tronco encefálico y de la médula espinal y elevación del lactato (LBSL): DARS2; 1q25.1		

(Continúa)

TABLA 4. Ataxias mitocondriales según su edad de inicio y patrón de herencia (continuación)

Infancia < 2 años	Infancia 2-12 años	Comienzo juvenil < 25 años	Comienzo tardío ≥ 25 años
Ataxia espástica de Portneuf con leucoencefalopatía (ARSAL; SPAX3): MARS2; 2q33.1			
Miocardiopatía dilatada con ataxia (DCMA; MGCA5): DNAJC19; 3q26.33			
Ataxia espinocerebelosa de inicio infantil (IOSCA): TWNK; 10q24.31	Ataxia espástica con atrofia óptica (SPAX4): MTPAP; 10p11.23		
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce tipo Ib (forma intermitente): BCKDHB; 6q14.1	SCAR30: ataxia y retraso mental: PITRM1; 10p15.2		
Miopatía + ataxia (MMYAT): MSTO1; 1q22	RRM2B: síndrome variante: RRM2B; 8q22.3		
Ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal 3 (SCAN3): COA7; 1p32.3			
Encefalomiopatía (MC1DN21): NUBPL; 14q12	MIRAS: POLG1; 15q26.1		
Atrofia óptica 11 (OPA11): YME1L1; 10p12.1	Síndrome variante POLG1: SCA + epilepsia (MSCAE): POLG1; 15q26.1		
SCAR2: ataxia cerebelosa 1 (CLA1; Norman; CPD III): PMPCA; 9q34.3	Neuropatía sensitiva hereditaria + oftalmoplejía (SANDO): POLG1; 15q26.1		
Deficiencia de semialdehído deshidrogenasa succínica (SSADHD): ALDH5A1; 6p22.3			
Enfermedad neurológica, endocrina y pancreática multisistémica de inicio infantil (IMNEPD): PTRH2; 17q23.1	Ataxia y encefalopatía (MC3DN2) (Complex III): TTC19; 17p12		
Encefalopatía, ataxia, retraso y distonía progresiva con acidosis láctica: TPK1; 7q35			
Encefalopatía con depleción de ADNmt (MTDPS7) (tipo hepatocerebral): TWNK; 10q24.31	Síndrome Twinkle variante: Perrault 5: TWNK; 10q24.31		
Síndrome del neurodesarrollo de Yoon-Bellen (YOBELN): OGDHL; 10q11.23			
Autosómicas dominantes			
		SCA 28: SCA con oftalmoparesia e hiperreflexia (ADCA I): AFG3L2; 18p11.21	
		Ataxia cerebelosa, sordera y narcolepsia (ADCA-DN): DNMT1; 19p13.2	
		Atrofia óptica 1 (OPA1): OPA1; 3q29	
		Oftalmoplejía externa progresiva con delecciones del ADN mitocondrial, autosómica dominante 3 (PEOA3; PEO 1): TWNK; 10q24.31	
		PEO, autosómica dominante (PEOA5): RRM2B; 8q22.3	
Ligada al cromosoma X			
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa E1-alfa: PDHA1; Xp22.12; XLD			
Anemia sideroblástica y ataxia espinocerebelosa (ASAT; XLSA/A): ABCB7; Xq13.3; XLR			

TABLA 5. Principales ataxias hereditarias

Congénitas	Metabólicas	Defectos de reparación del ADN	Mitocondriales	Canalopatías
CANPRM (ataxia no progresiva con retraso mental)	Ataxias intermitentes con hiperamonemia: academia argininosuccinica, carbamoil-fosfato sintetasa, citrulinemia, hiperornitinemia	Ataxia telangiectasia	Ataxia Friedreich	EA1 con mioquimia
CLA4 (ataxia congénita no progresiva)	Aminoacidurias: enfermedad de Hartnup, academia metilmalónica, propiónica, síndrome de orina con olor a jarabe de arce, DL-2-HGA, L-2 academia hidroxiglutárica L2HGDH	Síndrome RIDDLE	Síndrome Kearns-Sayer	EA2
Síndrome esqueleto-piel-cerebro	Deficiencia de piruvato dehidrogenasa, deficiencia de piruvato carboxilasa, deficiencia de carnitina acetiltransferasa, múltiples déficits de carboxilasa, síndrome de Leigh, deficiencia múltiple de carboxilasa	Ataxia con apraxia oculomotora 1 (AOA1)	MELAS	EA3
Síndrome Pitt-Hopkins (retraso mental con hiperventilación intermitente)	Tay Sachs tardío	Ataxia con apraxia oculomotora 2 (AOA2)	MERRF	EA 4
Aprosencefalia y disgenesia cerebelosa	Deficiencia de hexosaminidasa B (Sandhoff)	Ataxia espinocerebelosa con neuropatía 1 (SCAN 1)	ATP sintetasa 6	EA 5
Síndrome de Behr (atrofia óptica)	Nieman Pick C	Síndrome Cockayne A	HAM	EA 6
CADEDS (atrofia cerebelosa, retraso y crisis)	Gaucher tipo III	Síndrome Cockayne B	ARNt serina	EA 7
CCAFCA (agenesia del cuerpo caloso, anomalías faciales)	Colestanolosis	Síndrome Cockayne CS	Citocromo C oxidasa I	EA 8
GAMOS	Leucodistrofias: metacromática, células globoides, adrenoleucomielodistrofia, síndrome Pelizaeus-Merzbacher, CACH	Xeroderma pigmentoso	Citocromo C oxidasa II	EA 9
Ataxia cerebelosa congénita recesiva	Sialidosis		NAXE	EA con coreoacetosis y espasticidad
Ataxia congénita con retraso mental	Abetalipoproteinemia		ACO2	
Ataxia cerebelosa 1 (SCARS 2)	Enfermedad de Refsum		Charlevoix-Saguenay	
Ataxia cerebelosa 3 (SCARS 6)	Déficit de biotinidasa		Déficit coenzima Q10	
PTF1A (aplasia cerebelosa y pancreática)	Déficit GCLC (gammaglutamilcisteína sintetasa)		Déficit del complejo IV	
Displasia cerebelotrigeminaldérmbica	Déficit de alfa-tocoferol-proteína		Miocardiopatía dilatada con ataxia (DCMA)	

(Continúa)

TABLA 5. Principales ataxias hereditarias (*continuación*)

Congénitas	Metabólicas	Defectos de reparación del ADN	Mitocondriales	Canalopatías
Parálisis cerebral atáxica	Déficit parcial HGPRT		IOSCA (ataxia espinocerebelosa de inicio infantil)	
Síndrome de COAHS	Enfermedad de Wilson		Ataxia sensorial MIRAS	
Distrofias musculares congénitas (Santavuori, Walker-Warburg)	Ceroidolipofuscinosi		SANDO	
Dandy-Walker	Déficit de adenilosuccinasa (AICAR/SAICAR)		MTPAP	
Síndrome Ritscher-Schinzel	Síndrome de hipoglucosilación		NUBPL	
Receptor 3 del factor de crecimiento del fibroblasto	Déficit de arilsulfatasa C		OPA11	
Síndrome de Gillespie	Leucoencefalopatía por mutaciones HMBS		Síndrome de Leigh	
Ataxia espinocerebelosa recesiva SCAR 25	Ataxia con miocardiopatía dilatada		TTC19	
Síndrome Joubert	Xantomatosis cerebrotendinosa		TPK1	
Síndrome MARCH			Ataxia y miopatía MMYAT	
Lisencefalia			IMNEPED	
Microcefalia			SCAN3	
Hipoplasia pontocerebelosa			SSADHD	
Ataxia-sordera (SCAX3)			MTDPS7	
Ataxia congénita + retraso mental intenso			Perrault 5	
OPHN1			TOMM70	
Malformación cerebral y microcefalia			Síndrome Harel-Yoon	
CASM			SCA28	
Ataxia congénita ligada a X			Ataxia cerebelosa + sordera + narcolepsia	
Hoyeraal-Hreidarsson			OPA1	
Cullin 4B			AD-PEO	
SCAX1			RRM2B	
SCAX2			Anemia sideroblástica y ataxia	
SCAX5				
Síndrome TARP				

EA: ataxia episódica (*episodic ataxia*).

TABLA 6. Ataxias episódicas

Tipo	Edad de inicio	Duración del episodio	Síntomas	Datos interictales	Desencadenantes	Genética
EA1	Infancia-2. <sup>a</sup> década (< 20 años)	Segundos a minutos	Ataxia, mareo, disartria, inestabilidad, visión borrosa, clic cefálico, debilidad, mioquimias, CK ↑ ± coreoatetosis ± vértigo ± cefalea	Neuromitonía, calambres, marcha espástica ± ataxia ± crisis ± anomalías esqueléticas ± hipoacusia ± hipertermia	Ejercicio, cambios posturales bruscos, estrés, sobresalto	KCNA1; 12p13.32; AD; > 25 mutaciones
EA2	Infancia-adolescencia (< 20 años)	(> 10) ½ a 6 horas	Ataxia, vértigo (50%), inestabilidad trunca, disartria, debilidad (50%), cefalea ± hemiplejia episódica	Ataxia, nistagmo ( <i>downbeat nystagmus</i> ), diplopía, debilidad ± disfunción vestibular ± distonía ± crisis	Ejercicio, estrés, calor, alcohol	CACNA1A; 19p13.13; AD con penetrancia incompleta
EA3	1-42 años	1 minuto a 6 horas	Vértigo, <i>tinnitus</i> , cefalea, diplopía, debilidad	Mioquimia interictal (50%)	Cinesigénica	1q42; AD
EA4	3. <sup>a</sup> -6. <sup>a</sup> décadas	Horas	Vértigo, <i>tinnitus</i> , diplopía, ataxia	Nistagmo, seguimiento lento alterado, espasticidad	Movimientos bruscos, estrés, ejercicio, fatiga	AD
EA5	3. <sup>a</sup> -4. <sup>a</sup> décadas	Horas-semanas	Vértigo, ataxia	Nistagmo, ataxia	<i>Downbeat nystagmus</i> , disartria, ataxia de tronco	CACNB4; 2q23.3; AD con penetrancia incompleta
EA6	Infancia (< 10 años)	Horas	Hipotonía, ataxia, migraña, fotofobia, fonofobia, hemiplejia alternante, hemianopsia, vértigo, coma, crisis (raras)	Diplopía, retraso del desarrollo motor, retraso mental leve, hiperreflexia, ataxia,	Fiebre, enfermedad, alimentación, estrés, ejercicio	SLC1A3; 5p13.2; AD
EA7	< 20 años	De horas a días - mensual - anual	Ataxia, debilidad ± vértigo	No	Ejercicio, excitación	AD
EA8	1-2 años	Minutos a horas/2 al día-mensuales	Ataxia, disartria, debilidad ± nistagmo ± mioquimias (+++perioculares) ± migraña	Tremor intencional	Cansancio, estrés	1p36.13-p34.3; AD
EA9	2-8 años	Segundos-7 días	Ataxia ± vértigo	Tremor, nistagmo	Fiebre	FGF14; 13q33.1; AD
CAPOS	3 meses-5 años	Días-semanas	Ataxia, disminución del nivel de conciencia, hipotonía, tetraparesia	Ataxia cerebelosa (100%), arreflexia (100%), pie cavo (40%), atrofia óptica (100%), hipoacusia neurosensorial (100%), déficit cognitivo leve	Fiebre	ATP1A3; 19q13.2; AD

AD: autosómica dominante; CK: creatinacinas; EA: ataxia episódica (*episodic ataxia*).

**TABLA 7.** Ataxias congénitas según el patrón de herencia

<b>Autosómicas dominantes</b>		
Ataxia cerebelosa no progresiva con retraso mental (CANPMR): CAMTA1; 1p36.31-p36.23	Ataxia espinocerebelosa 29, congénita no progresiva: ITPR1; 3p26.1	Lisencefalia 9 con malformación troncoencefálica compleja: MACF1; 1p34.3
Ataxia congénita, retraso mental, discinesia, coma recurrente: CACNA1A; 19p13.2	Síndrome esqueleto-piel-cerebro: FGFR3; 4p16.3	Síndrome de Joubert 11: TTC21B; 2q24.3
Síndrome de Pitt-Hopkins: TCF4; 18q21.2	Lipodistrofia con ataxia espástica y cataratas congénitas (LCCNS): CAV1; 7q31.2	
<b>Autosómicas recesivas</b>		
Aprosencefalia y disgenesia cerebelosa	Atrofia cerebelosa, retraso del desarrollo y crisis (CAEDS): KCNMA1; 10q22.3	Agenesia del cuerpo calloso con anomalías faciales y ataxia cerebelosa (CCAFCA): FRMD4A; 10p13
Trastorno congénito de la glucosilación, tipo Ia: PMM2; 16p13.2	Ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva 2: PMPCA; 9q34.3	Agenesia pancreática y cerebelosa: PTF1A; 10p12.2
Síndrome de Joubert (AOA) 1-9 y 12-40, EXOC8 (1q42.2), C2CD3 (11q13.4)	Displasia dérmica cerebelotrigeminal (GLHS)	Parálisis cerebral atáxica: 9p12-q12
Hipoplasia/atrofia cerebelosa, epilepsia y retraso global del desarrollo (CHEGDD): OXR1; 8q23	Hipoplasia cerebelosa, cataratas, deterioro del desarrollo intelectual, microcefalia, distonía, anemia (diseritropoyética), retraso del crecimiento (CIMDAG): VPS4A; 16q22.1	Distrofia muscular congénita con atrofia cerebelosa: ¿AR?
Enfermedad músculo-ojo-cerebro (distrofia muscular congénita de Santavuori, finlandesa, MEB) (MDDGA3): POMGNT1; 1p34.1	Walker-Warburg (MDDGA8): POMGNT2; 3p22.1	Síndrome de Dandy-Walker: ZIC1 y ZIC4 (3q24), FOXC1 (6p25.3) y c19orf61 o SMG9 (19q13.31)
ENDOVESLB: EN1; 2q14.2	Síndrome de Gillespie: ITPR1 (3p26.1) y PAX6 (11p13)	Hipoplasia cerebelosa y retraso mental con o sin locomoción cuadrúpeda 1 (CAMRQ1): VLDLR; 9p24.2
Hipoplasia cerebelosa, retraso mental y locomoción cuadrúpeda (CAMRQ2): WDR81; 17p13.3	Ataxia cerebelosa y retraso mental con o sin locomoción cuadrúpeda 3 (CAMRQ3): CA8; 8q12.1	Ataxia cerebelosa y retraso mental y locomoción cuadrúpeda 4 (CAMRQ4): ATP8A2; 13q12.13
Lisencefalia familiar con paladar hendido e hipoplasia cerebelosa	Lisencefalia familiar con hipoplasia cerebelosa: RELN; 7q22.1	Neuronas multinucleadas, anhidramnios, displasia renal, hipoplasia cerebelosa, hidranencefalia (MARCH): CEP55; 10q23.33

(Continúa)

## Clasificación clínica, biológica y genética

El descubrimiento de los genes causales de los trastornos con ataxia cerebelosa es muy relevante para clasificarlos según los perfiles biológicos junto con las características clínicas. La clasificación actual de las ataxias autosómicas recesivas de la *Movement Disorder Society* se basa en el nombre del gen asociado con un prefijo fenotípico<sup>10</sup>. Se trata de un listado de 92 trastornos recesivos definidos por genes y una lista exhaustiva de trastornos que ocasionalmente pueden presentarse con ataxia. Sobre esta base, Beaudin et al. (2019) identificaron 59 entidades que clasificaron como ARCA primarias y que organizaron en una clasificación clínica y fisiopatológica. También identificaron 48 trastornos multisistémicos complejos asociados con ataxia que debían

incluirse en el diagnóstico diferencial de las ataxias autosómicas recesivas.

Según la edad de inicio, se reconocen cinco categorías principales:

- Ataxias congénitas.
- Inicio muy precoz durante la infancia (< 2 años).
- Inicio durante la niñez (2-12 años).
- Inicio durante la adolescencia hasta la edad adulta temprana (< 25 años).
- Inicio tardío, después de los 25 años.

A partir de los 60 años, la posibilidad de AH es mucho más baja y la primera sospecha debería ser una ataxia secundaria. En la tabla 7 se describen las ataxias congénitas según el tipo de herencia. Entre las ataxias cerebelosas idiopáticas de aparición tardía, el tipo cerebeloso (variante OPCA) de la atrofia multisistémica es un diagnóstico diferencial importante que tener en cuenta.

TABLA 7. Ataxias congénitas según el patrón de herencia (*continuación*)

Autosómicas recesivas		
Síndrome de megacuerpo calloso con hipoplasia cerebelosa y malformaciones corticales: MAST1; 19p13.13	Microcefalia con polimicrogiria y agenesia del cuerpo calloso: EOMES; 3p24.1	Microcefalia, hipoplasia cerebelosa y defectos de conducción cardíaca (MCHCCD; Zaki-Gleeson)
Trastorno del neurodesarrollo con ataxia, hipotonía y microcefalia (NEDAHM): SVBP; 1p34.2	Trastorno del neurodesarrollo con facies dismórfica e hipoplasia cerebelosa (NEDFACH): EXOC2; 6p25.3	Trastorno del neurodesarrollo con hipotonía y atrofia cerebelosa (NEDHCA): VPS41; 7p14.1
Trastorno del neurodesarrollo con hipotonía y atrofia cerebelosa, con o sin crisis (NEDHCAS): PIGK; 1p31.1	Trastorno del neurodesarrollo con espasticidad, cataratas e hipoplasia cerebelosa (NEDSCAC): MED27; 9q34.13	Hipoplasia pontocerebelosa con atrofia muscular espinal (PCH1B): EXOSC3; 9p13.2
Hipoplasia pontocerebelosa congénita letal y PCH1E: SLC25A46; 5q22.1	Hipoplasia pontocerebelosa + atrofia motora espinal y artrogriposis: KIF26B; 1q24	Hipoplasia pontocerebelosa con atrofia cerebral progresiva (PCH2)
PCH3, PCH4, PCH5, PCH6, PCH8, PCH9, PCH10, PCH11, PCH12, PCH14, PCH15	Ataxia espástica congénita con retraso mental y vasos cutáneos osmiofilos (CAMOS1; SCAR5; síndrome Galloway-Mowat 1): WDR73; 15q25.2	Ataxia cerebelosa 3 (CLA3, SCAR6): 20q11-q13
Ataxia cerebelosa congénita recesiva (ARCA, SCAR13): GRM1; 6q24.3	Ataxia congénita con retraso mental (SCAR17): CWF19L1; 10q24.31	Ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva 25 (SCAR25): ATG5; 6q21
Ligadas al cromosoma X		
Retraso mental ligado al cromosoma X con hipoplasia cerebelosa y aspecto facial característico: OPHN1; Xq12; XLR	Ataxia congénita con retraso mental grave: Xq24-q27.3; XLR	Trastorno del desarrollo intelectual y microcefalia con hipoplasia pontina y cerebelosa (MICPCH): CASK; Xp11.4; XLD
Cataratas, ataxia, estatura baja y retraso mental (CASM): Xpter-q13.1; semi-D	Ataxia congénita ligada al cromosoma X: Xq23	Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson: DKC1; Xq28; XLR
Retraso mental ligado al cromosoma X con baja estatura, testículos pequeños, atrofia muscular y temblor: CUL4B; Xq24; XLR	Ataxia congénita ligada al cromosoma X (SCAX1): ATP2B3; Xq28; XLR	Ataxia congénita con afectación extrapiramidal (SCAX2): XLR
Síndrome ataxia-sordera (SCAX3): XLR	Ataxia congénita ligada al cromosoma X (SCAX5): Xq25-q27.1; XLR	Variante del síndrome TARP: RBM10; Xp11.23; XLR
Síndrome de Joubert 10: OFD1; Xp22.2; XLR	Anemia sideroblástica y ataxia espinocerebelosa (ASAT): ABCB7; Xq13.3; XLR	

## CLÍNICA

En la historia clínica es necesario realizar una anamnesis dirigida, una exploración física encaminada a valorar las vías cerebelosas, y al menos debemos pasar una de las escalas validadas que nos permita cuantificar el grado de discapacidad y ver la evolución de cada paciente en el tiempo.

### Anamnesis

Debe recogerse la historia familiar del paciente, consanguinidad, sesgos (fallecimientos precoces, pérdidas de datos, adopciones, etc.), datos sobre embarazo, parto y desarrollo psicomotor.

Se debe interrogar por los síntomas típicos: trastornos de la marcha, del equilibrio e inestabilidad (a menudo

bajando escaleras); disartria con palabra escandida, explosiva, de iniciación retrasada; trastornos oculomotores, diplopía y oscilopsia, principalmente al final del movimiento ocular.

Es importante determinar el modo de instauración: proceso evolutivo, manifestaciones episódicas y permanentes, factores desencadenantes y agravantes como el alcohol, trastornos sistémicos o psiquiátricos y fármacos.

En pacientes con «ataxia plus» hay que tener además en cuenta la presencia de atrofia óptica, degeneración retiniana, trastornos oculomotores, epilepsia, signos piramidales, polineuropatía, miopatía, movimientos anormales, disautonomía, trastornos cognitivos y psiquiátricos, elementos dismórficos, anomalías de las extremidades, anomalías cutáneas o afectación multisistémica (diabetes, hipogonadismo, etc.).

## Exploración física

En pacientes con ataxia pura se debe valorar de forma específica:

- Coordinación: metrías, disinerías, disdiadococinesia y alteraciones de la fijación postural.
- Disartria: la locución resulta laboriosa, ralentizada, escandida (trastorno de la entonación y ritmo lento) e irregular; se hace monótona y sin ritmo.
- Hipotonía: disminución del tono muscular por menor resistencia a los movimientos pasivos, reflejos pendulares y anomalías posturales (escoliosis).
- Temblor cerebeloso: de acción, intencional o cinético, y postural o estático.
- Síndrome cerebeloso cinético: dismetría (se valora con maniobras de talón-rodilla y dedo-nariz, o dibujando la espiral de Arquímedes), discronometría, disdiadococinesia, asinergia.
- Síndrome cerebeloso estático: bipedestación inestable, ataxia de tronco.
- Trastorno de la marcha: marcha atáxica.
- Trastornos oculomotores: nistagmo de reojo, sacadas oculares (dismetría ocular), seguimiento lento.
- Síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso: déficit en los dominios cognitivos de la función ejecutiva (planificación, cambio de tarea), la cognición espacial, el lenguaje (fluidez verbal, agramatismo, anomia leve) y el afecto (cambios de personalidad, irritabilidad, ansiedad, ideas obsesivas) resultante de la lesión del cerebelo.

## Escalas de discapacidad específicas estándar

Las principales escalas para medir la gravedad de la enfermedad son:

- *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA).
- *Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS) Functional Stage*.
- *Inventory of Non-Ataxia Signs* (INAS).
- *Spastic Paraparesia Rating Scale* (SPRS).

Además, se utilizan habitualmente otros cuestionarios para valorar la calidad de vida y la situación anímica:

- *Activities of Daily Living* (ADL).
- Cuestionarios sobre el estado de salud y depresión (EQ-5D/EQ5D-Y y PHQ-9).

En la práctica habitual, la SARA es la más empleada para cuantificar el grado de discapacidad física. Esta escala valora los ocho ítems de la exploración física más relevantes: marcha, postura, capacidad para estar sentado, alteración del lenguaje, persecución del dedo, pruebas dedo-nariz, movimientos rápidos alternantes de las manos y deslizamiento talón-espina<sup>11</sup>.

Se debe intentar complementar con uno de los cuestionarios sobre calidad de vida, como el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida EQ-5D, que valora cin-

co ítems: movilidad, cuidado personal, dificultad para las actividades diarias, dolor o malestar y ansiedad o depresión<sup>12,13</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### Pruebas complementarias

Dadas las diferentes manifestaciones de las AH, las pruebas complementarias que pueden estar indicadas son numerosas. Si no tenemos clara la sospecha diagnóstica, al menos debemos hacer un estudio básico común a todos los tipos de ataxia (Fig. 1), que incluye: pruebas metabólicas, neuroimagen, pruebas neurofisiológicas y valoraciones por otros especialistas para descartar complicaciones sistémicas<sup>14-23</sup>.

### Estudios genéticos dirigidos

En los últimos años, los estudios genómicos han mejorado de forma exponencial, estando disponibles en la actualidad paneles de genes, secuenciación completa del exoma y del genoma para intentar filiar el tipo de ataxia. También se dispone de la amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples, hibridación fluorescente *in situ* o *arrays* de hibridación genómica comparativa. Estos estudios deben ir dirigidos, en principio, a la sospecha diagnóstica más probable y podrían ampliarse según la disponibilidad de cada centro<sup>24-32</sup>.

Muchas ataxias están causadas por mutaciones puntuales de la secuencia del ADN en el gen correspondiente:

- Variantes *indels*: tales mutaciones pueden insertar un nuevo nucleótido o eliminar un nucleótido en la secuencia.
- Sustitución: cambio de un nucleótido por otro diferente.
- Mutación *missense*: reemplazo de un aminoácido de la proteína por otro.
- Mutación *nonsense*: se introduce un codón de parada prematuro.
- Mutación *frameshift*: inserción o delección de un número de nucleótidos que no es múltiplo de tres en una secuencia de ADN.
- Mutación *splice site*: inserta, elimina o cambia varios nucleótidos en el sitio específico en el que tiene lugar el corte y empalme durante el procesamiento del ARN mensajero precursor del ARN mensajero maduro.
- Mutaciones que involucran al promotor u otra secuencia reguladora que actúe en *cis*.
- Mutaciones de expansión dinámica: se caracterizan por la repetición en tandem de, a menudo, un trinucleótido, como en varias ataxias espino-cerebelosas autosómicas dominantes causadas por la expansión de una repetición del triplete

Laboratorio	Neuroimagen	Neurofisiología	Interconsultas
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Básicas: ionograma, coagulación, hemograma, perfil hepático, albúmina, CK, hormonas tiroideas; vitaminas A, B1, B12, D, E y K</li> <li>– Alfafetoproteína, inmunoglobulinas, ECA, homocisteína, cobre, ceruloplasmina, lactato y piruvato</li> <li>– Anticuerpos: ANA, anti-GAD, antifosfolípidos, antigangliósidos, antitransglutamínasa, antiendomisio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RM craneal: atrofia cerebelosa, leucoencefalopatía, dilatación ventricular</li> <li>– RM cervical: atrofia medular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ENG/EMG: polineuropatía, miopatía</li> <li>– PESS: vía cordonal posterior, neuropatía</li> <li>– PEV: vía visual</li> <li>– PEAT: vía auditiva</li> <li>– Sistema nervioso autónomo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Oftalmología: agudeza visual, cataratas, degeneración macular, retinopatía pigmentaria, OCT</li> <li>– Cardiología: arritmias, hipertrofia de ventrículo izquierdo, miocardiopatía dilatada</li> <li>– Oto-neurología: hipoacusia neurosensorial, nistagmo de reojo, sacadas, seguimiento lento, nistagmo optocinético, reflejo vestibuloocular</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dirigidas: hexosaminidasas, ácido fitánico, ácido pristánico, ácidos grasos de cadena muy larga, colesterol, colestanol, gonadotropinas, GLUT1-metaglut, cromatografía de aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos urinarios, coenzima Q10, ubiquinona</li> </ul>			

**FIGURA 1.** Pruebas complementarias en las ataxias hereditarias. ANA: anticuerpos antinucleares; anti-GAD: autoanticuerpos contra la glutamato descarboxilasa; CK: creatinquinasacreatina cinasa; ECA: enzima conversora de angiotensina; EMG: electromiograma; ENG: electroneurograma; GLUT1: transportador de glucosa 1; OCT: tomografía de coherencia óptica; PEAT: potenciales evocados auditivos de tronco; PESS: potenciales evocados somatosensoriales; PEV: potenciales evocados visuales; RM: resonancia magnética.

CAG dentro de un exón de varios genes, la repetición del trinucleótido GAA dentro del primer intrón en el gen *FXN* (ataxia de Friedreich), la expansión bialélica de repeticiones del pentanucleótido AAGGG en *RFC1* (CANVAS), o el trinucleótido CGG en la región 5'-UTR del gen *FMR1*, asociado con FXTAS.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que, desgraciadamente, aunque hagamos estudios genéticos múltiples, en más de la mitad de los casos no encontraremos la mutación genética responsable de la enfermedad. Esta información siempre es importante comentarla con los pacientes para evitar falsas expectativas, así como explicar cuidadosamente los resultados de variantes de significado incierto.

## TRATAMIENTO

Las AH, como la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, no tienen un tratamiento curativo hoy en día, pero algunas de ellas disponen de tratamientos específicos que permiten una mejoría parcial. Así mismo, se dispone de tratamientos no farmacológicos enfocados a mejorar la calidad de vida y retrasar la discapacidad<sup>18</sup>.

## Farmacológico

Algunas AH son tratables con tratamientos específicos enfocados a su etiología:

- Xantomatoso cerebrotendinosa: ácido quenodesoxicólico y estatinas.
- Enfermedad de Hartnup: suplementar con niotiamida.
- Hiperamoniemia y trastornos del ciclo de la urea: dieta baja en proteínas y arginina; ornitina y citrulina; fenilbutirato sódico.
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: restricción de proteínas y tiamina.
- Enfermedad de Refsum: dieta baja en ácido fitálico, plasmaférésis.
- Enfermedad de Niemann Pick tipo C: miglustat.
- Enfermedad de Wilson: penicilamina y otros quelantes, zinc.

Además, se dispone de algunos tratamientos farmacológicos sintomáticos dirigidos a disminuir o retrasar la discapacidad y fomentar la independencia funcional: infiltraciones de toxina botulínica, baclofeno y tizanidina para la espasticidad, oxibutinina para la urgencia miccional o aminopiridinas para el nistagmo.

## No farmacológico

Dado que las ataxias provocan principalmente una alteración de la marcha, del lenguaje y del equilibrio de forma progresiva, los tratamientos no farmacológicos van encaminados a mantener las funciones motoras y que el paciente sea funcionalmente independiente el mayor tiempo posible.

Para ello contamos con fisioterapia, logopedia y terapia ocupacional. La posibilidad de utilizar ortesis y dispositivos para la deambulación debe comentarse con los pacientes según evolucionen los síntomas. Dado el curso lentamente progresivo de la mayoría de estas enfermedades, debemos facilitar también información para obtener recursos y apoyos sociales y sanitarios públicos (páginas web de las comunidades autónomas y el Ministerio de Sanidad, Ley de Discapacidad, etc.)<sup>33</sup>. En la web de la Sociedad Española de Neurología se puede acceder a una guía sobre evaluación de la discapacidad.

Aunque el diagnóstico es complejo y en muchos casos no se consigue llegar a una confirmación genética, es importante intentarlo con los medios disponibles. A la incertidumbre del paciente por no tener un diagnóstico cerrado se suma la dificultad de acceder a los recursos y grados de discapacidad por la ausencia de este diagnóstico.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta revisión no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en esta revisión no aparecen datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en esta revisión no aparecen datos de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD 10. Ginebra: World Health Organization; 1992.
2. Ortega Suero G, Abenza Abildúa MJ, Serrano Munera C, Rouco Axpe I, Arpa Gutiérrez FJ, Adarme Gómez AD, et al. Mapa transversal de las ataxias y paraparesias espásticas hereditarias en España. Neurología. 2021. En prensa. DOI: 10.1016/j.nrl.2021.01.006
3. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet. 1983;1:1151-5.
4. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. Adv Neurol. 1993;61:1-14.
5. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. Curr Opin Neurol. 2020;33(1):150-60.
6. Perlman S. Hereditary ataxia overview [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, GeneReviews® 28 de octubre de 1998 [actualización: 25 de julio de 2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301317/>
7. Beaudin M, Matilla-Dueñas A, Soong BW, Pedroso JL, Barsottini OG, Mitoma H, et al. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. Cerebellum. 2019;18(6):1098-125.
8. Witek N, Hawkins J, Hall D. Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021;21(3):13.
9. Palau F, Arpa J. Genetics and differential diagnosis of cerebellar ataxias. En: Gruol DL, Koibuchi N, Manto M, Molinari M, Schmahmann JD, Shen Y, editores. Essentials of cerebellum and cerebellar disorders. Suiza: Springer International Publishing; 2022. En prensa.
10. Rossi M, Anheim M, Durr A, Klein C, Koenig M, Synofzik M, et al.; International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Classification and Nomenclature of Genetic Movement Disorders. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. Mov Disord. 2018;33(7):1056-76.
11. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology. 2006; 66(11):1717-20.
12. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. Med Clin (Barc). 1999;112(Suppl 1):79-85.
13. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, present and future. Appl Health Econ Health Policy. 2017;15(2):127-37.
14. Angelini C, Meissner W, Goizet C. Ataxies cérébelleuses héréditaires. EMC-Neurologie 2021;44(3):1-15.
15. Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, et al.; Cooperative Ataxia Group. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. Neurology. 2005;64(7):1261-2.
16. Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, Hunt B, Giunti P, Hadjivassiliou M. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. Pract Neurol. 2019;19(3):196-207.
17. Sullivan R, Yan Yau W, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. J Neurol. 2019;266(2):533-44.

18. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(10):464-71.
19. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med*. 2013;15(9):673-83.
20. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:73-89.
21. Brandsma R, Verschuur-Bemelmans CC, Amrom D, Barisic N, Baxter P, Bertini E, et al. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(5):692-706.
22. Parodi L, Coarelli G, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):462-71.
23. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraparesis: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174-83.
24. Didonna A, Opal P. Advances in sequencing technologies for understanding hereditary ataxias: A review. *JAMA Neurol*. 2016;73(12):1485-90.
25. De Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):51.
26. Bereznjakova O, Dupré N. Spastic ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:191-203.
27. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, Cerquetti D, Balej J, Millar Vernet P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):607-15.
28. Perez-Lloret S, van de Warrenburg B, Rossi M, Rodríguez-Blázquez C, Zesiewicz T, Sauté JAM, et al.; members of the MDS Rating Scales Review Committee. Assessment of ataxia rating scales and cerebellar functional tests: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2021;36(2):283-97.
29. Diallo A, Jacobi H, Tezenas du Montcel S, Klockgether T. Natural history of most common spinocerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268(8):2749-56.
30. Raslan IR, Barsottini OG, Pedroso JL. A proposed clinical classification and a diagnostic approach for congenital ataxias. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(3):e328-e336.
31. Synofzik M, Puccio H, Mochel F, Schöls L. Autosomal recessive cerebellar ataxias: paving the way toward targeted molecular therapies. *Neuron*. 2019;101(4):560-83.
32. Vermeer S, van de Warrenburg BPC, Willemsen MAAP, Cluitmans M, Scheffer H, Kremer BP, et al. Autosomal recessive cerebellar ataxias: the current state of affairs. *J Med Genet*. 2011;48(10):651-9.
33. Ley 8/2021, de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica [Internet]. España: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 3 de junio de 2021. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-9233#:~:text=%C2%ABLa%20ley%20aplicable%20a%20las,apoyo%20acordadas%20en%20otros%20Estados](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2021-9233#:~:text=%C2%ABLa%20ley%20aplicable%20a%20las,apoyo%20acordadas%20en%20otros%20Estados)