

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**



**EXPRESION CLINICA Y PARACLINICA DE LA ATAXIA
ESPINOCEREBELOSA TIPO 17 (SCA17). SERIE DE CASOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DEL CURSO DE MÉDICOS
ESPECIALISTAS DE**

NEUROLOGIA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. ALBERTO GONZÁLEZ AGUILAR

**TUTOR DE TESIS:
DRA. MARIA ELISA ALONSO VILATELA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Ricardo Colin Piana
Director de Enseñanza

Dr. Fernando Zermeño Pohls
Jefe Departamento de Neurología

Dra. María Elisa Alonso Vilatela
Tutor de tesis

Dra. Astrid Rasmussen Almaraz
Coautor

Agradecimientos

A mi maestro : Dr. Vicente Guerrero Juárez quien me orientó durante mi estancia en esta Institución y que sus consejos guiaron mis pasos dentro de la misma.

Al servicio de Neurogenética: Petra, Adriana, Leticia, Aurelio, Jorge ,Rosario y de forma particular a las Dras. Elisa Alonso y Astrid Rasmussen quienes confiaron en mi ciegamente y me permitieron tener su compañía, compartir sus conocimientos para mi formación y fueron el ejemplo más claro de éxito, compañerismo y perseverancia.

Al Dr. Eduardo Briceño González y Dr. Daniel Rembao Bojorquez por su apoyo incondicional y sobretodo por su gran calidez humana.

A mis amigos Elizabeth Soto, Marlene Chaurand, Francisco Ponce, Rabindranath García y Mauricio Martínez por la invaluable compañía, consejos y el intenso estudio que compartimos juntos en estos 3 años , mi admiración y respeto por su dedicación, perseverancia y sobretodo por la pasión con la que día a día llevan su profesión.

A los que son los ultimos en esta página pero los primeros de todo en mi vida, mi familia: Julio y Flor (padres) Laura, José y Paty (hermanos) Brenda y Enrique (sobrinos). Julio y Flor solo puedo dar las gracias por haber invertido su tiempo, dinero, desvelo y esfuerzo además depositaron su fe y esperanza a la carrera más sacrificada y menos remunerada que es la educación de un hijo y que en mi sueño por alcanzar esta meta ustedes han dejado atrás los suyos sin decir una sola palabra, más que la firme esperanza que este momento llegará, por todo esto Gracias. A mis hermanos los cuales sus actos, palabras y compañía fueron trascendentales en mi vida. Ustedes han sido mis ejemplos de vida como espero y quiero ser en la vida, gracias. A mis sobrinos espero ser un ejemplo de superación y compartir a su lado su crecimiento, triunfos y fracasos. Y espero siempre ser su amigo y consejero en este largo camino.

INDICE

Antecedentes	5
Pregunta de Investigación	10
Objetivos	10
Hipótesis	11
Metodología	11
Resultado	13
Discusión	15
Conclusión	17
Gráficas	19
Bibliografía	25

II. Antecedentes

El cerebelo es el órgano encargado del control o regulación del tono muscular, de la coordinación de los movimientos (principalmente los movimientos voluntarios), y del control de la postura y la marcha. Los trastornos cerebelosos se manifiestan de tres maneras principales: a) pérdida del tono muscular, b) incoordinación del movimiento voluntario (*ataxia*) y c) trastornos del equilibrio y la deambulación¹.

La ataxia se caracteriza por movimientos incoordinados, de tal forma que el inicio del movimiento es lento, los movimientos son interrumpidos en vez de constantes y su fuerza y velocidad no se controlan adecuadamente. Aquellos padecimientos que afectan predominantemente al cerebelo y sus funciones se han denominado genéricamente ataxias¹⁻². Las ataxias son un grupo heterogéneo de padecimientos, que puede subdividirse en:

1. Ataxias congénitas (no progresivas)
2. Ataxias hereditarias con defecto metabólico conocido.
3. Ataxias hereditarias de inicio temprano (en su mayoría autosómicas recesivas)
4. Ataxias hereditarias de inicio tardío (en su mayoría autosómicas dominantes)
5. Ataxias idiopáticas de inicio tardío.

Por desgracia, muchas de estas ataxias son progresivas e incapacitantes, y sus causas apenas empiezan a dilucidarse estando aun lejano el momento en que sean curables. Dentro de las ataxias de inicio tardío con herencia autosómico dominante están las ataxias espinocerebelosas, hasta el momento se han descrito 28 loci. Entre los se encuentra el gen la ataxia espinocerebelosa tipo 17 el TBP (*TATA-binding protein*)³. El rango normal del trinucleótido es de 29-43, son alelos intermedios aquellos entre 43-46 y patogénicos entre 49-55 repetidos, este

padecimiento representa 1.5% de las ataxias autosómico dominantes⁴. Clínicamente da lugar a un cuadro complejo con inicio en la 3ª década de la vida, pero se han reportado casos de los 3 hasta los 55 años de edad⁵⁻⁶. Este padecimiento tiene un particular interés por la heterogeneidad de los síntomas caracterizado por, ataxia y demencia a la cual se puede agregar parkinsonismo, corea, convulsiones y síntomas psiquiátricos⁷⁻⁸. La correlación entre el tamaño del repetido de el CAG/CAA y la edad de inició en SCA 17 no es tan fuerte como en otras enfermedades provocadas por expansión de poliglutaminas (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, enfermedad de Huntington y ataxia dentado rubro palido luisiana)⁹⁻¹⁰. La anticipación es rara en SCA 17. Esto se atribuye a la configuración interrumpida de el repetido CAG/CAA: 5-(CAG)3(CAA)3(CAG) 7-11 CAA CAG CAA (CAG) 9-21 CAA CAG-3¹¹⁻¹², el repetido CAA también codifica para glutaminas pero resulta en estabilización del repetido durante la transmisión intergeneracional. La pérdida de la interrupción puede ser un prerrequisito de inestabilidad en SCA 17 como en otras enfermedades causadas por expansión de poliglutaminas¹³⁻¹⁴.

La SCA 17 se debe a la expansión de un repetido CAG/CAA en el gen TBP, dicho gen participa en los fenómenos de transcripción por lo que puede afectar múltiples genes¹⁵⁻¹⁷. EL repetido CAG codifica para un tracto de poliglutaminas. La expansión del tracto de poliglutaminas es el disparador de la patogénesis. El expandido de poliglutaminas condiciona que al momento de ser degradado los fragmentos producidos provocan la formación de agregados/intracelulares (oligómeros) que llevarán por diversos mecanismo a daño celular¹⁸⁻²⁰ los cuales son:

- a) Alteración Transcripcional
- b) Disfunción metabólica y mitocondrial
- c) Daño en sistema del proteasoma
- d) Activación de la vías de las apoptosis

Alteración transcripcional: En la SCA 17 por el tipo de mutación la transcripción va implícita ya que el producto del gen es una proteína de unión a la caja TATA²¹. Además el expandido de poliglutaminas puede interactuar reduciendo la expresión de los genes de transcripcional. Se ha demostrado que los expandidos interaccionan más eficientemente con CBP (*CREB binding protein*), y lo secuestra dentro de las inclusiones nucleares, lo que lleva a un decremento en la expresión de CBP funcional en las células en cultivo, así como a una reducción en la acetilación de histonas²².

Disfunción metabólica y mitocondrial: Las actividades enzimáticas de diversas proteínas mitocondriales que participan en la fosforilación oxidativa están disminuidas. En concreto, las actividades de los complejos II-III y IV²³. También se ha visto una reducción de la actividad de la aconitasa en el estriado y en la corteza, así como defectos en el complejo I en el músculo atrofiado²⁴⁻²⁵.

Daño en el sistema proteasoma: El proteosoma suelen encontrarse en el núcleo y en el citoplasma²⁶. Los proteosomas representan un importante mecanismo por el cual las células controlan la concentración de determinadas proteínas mediante la degradación de las mismas. Las proteínas a ser degradadas son marcadas por la ubiquitina²⁷. Una vez que una de estas moléculas de ubiquitina se añaden a una

proteína a eliminar, gracias a la enzima ubiquitina ligasa, se empiezan a agregar mas proteínas de ubiquitina dando como resultado la formación de una cadena poliubiquitinada que le permite al proteosoma identificar y degradar la proteína²⁸⁻³¹. En las enfermedades por expansión de poliglutaminas al encontrarse las proteínas con un exceso de glutaminas condicionan que no puedan ser eliminada las proteínas por este sistema y lleva a una saturación del sistema y agregación intracelular que producen la muerte celular³².

Activación de la vías de las apoptosis: Las caspasas (proteasas de cisteína dirigidas a aspartato)³³ son enzimas proteolíticas que se activan en células que sufren apoptosis, y han estado implicadas en la muerte celular dependiente de poliglutaminas en modelos de células en cultivo, donde la expresión de HTT mutante aumentaba la susceptibilidad a estímulos apoptóticos. En este sentido, ciertos ensayos *in vitro* muestran que la caspasa 3 y la 6, y posiblemente también la 9 y la 10 (pero no la 7 y la 8), generan fragmentos N-terminales de proteína truncada del tamaño supuestamente neurotóxico en cultivos celulares transfectados³⁴. La gran variabilidad de los síntomas neuropsiquiátricos que presentan los pacientes hace que se diagnostique de forma tardía y en otros casos se tenga un diagnóstico erróneo catalogado como Parkinson juvenil, esquizofrenia, enfermedad de Huntington entre otros⁸⁻⁹. Las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes son un grupo de padecimientos neurodegenerativos en los cuales se ha demostrado una gran heterogeneidad no solo a nivel clínico sino también génico¹⁰⁻¹⁴. Por este motivo, se considera que en la actualidad un diagnóstico etiológico de certeza solo puede emitirse con base en el estudio molecular del paciente. El tratamiento de la ataxia espinocerebelosa tipo

17 es sintomático y de apoyo, es decir, trata de mejorar los síntomas o manifestaciones con el objeto de mejorar las condiciones de los pacientes³⁵. Es muy importante la vigilancia médica para detectar complicaciones potenciales que pueden afectar la vida del paciente. La terapia física constituye la mejor terapia para mantener a los pacientes funcionales, siempre debe indicarse, salvo que exista alguna contraindicación, en esos casos el médico indicará la posibilidad o no de realizarla³⁶. En este rubro se incluye la terapia para la incoordinación, que involucra el uso de dispositivos adaptables para permitir al paciente con ataxia mantener tanta independencia individual como sea posible. Tales dispositivos pueden incluir un bastón, muletas, andadera o silla de ruedas para quienes tienen dificultades para caminar; dispositivos para ayudar a escribir, a alimentarse y los mismos cuidados si la mano y la coordinación del brazo está dañada, además de dispositivos de comunicación para aquellos con dificultades para hablar³⁷. Muchos pacientes con ataxia hereditaria pueden tener otras manifestaciones; demencia para lo que se pueden utilizar anticolinesterásicos, parkinsonismo (utilizando anticolinérgicos ya que los agonistas dopaminérgicos o levodopa no tienen utilidad), manifestaciones psiquiátricas (irritabilidad, pobre control de impulsos, depresión etcetera) siendo de mucho beneficio los inhibidores de la recaptura de serotonina³⁶. Existen múltiples estudios para retrasar el proceso degenerativo de la enfermedad con resultado poco favorables, las estrategias terapéuticas se dividen en :

- a) Defectos celulares reversibles
- b) Conformación de la proteína patogénica

Dentro de estos 2 grupos se han utilizado la ibedenona, coenzima Q 10, buspirona, cicloserina, creatina, tirilazad y n-acetilcisteína con resultados insuficientes para poder generalizar su uso. Se debe individualizar su uso. Por último una de las pautas fundamentales en el manejo de este tipo de padecimientos hereditarios es el asesoramiento genético, el cual permite tomar decisiones informadas, es un proceso educativo que brinda información acerca de su enfermedad, ayuda a tomar decisiones y planificar decisiones para su futuro³⁸⁻

III. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y paraclínicas que presentan los pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 17?

IV. Objetivos

General

- ❖ Describir las manifestaciones clínicas y paraclínicas de SCA 17.

Específicos

- ❖ Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con SCA 17
- ❖ Determinar la edad de inicio de los pacientes con SCA 17
- ❖ Comparar la edad de inicio intergeneracional entre las familias con SCA 17
- ❖ Describir el patrón de herencia entre los afectados
- ❖ Analizar los hallazgos clínicos de los pacientes SCA 17
- ❖ Describir los hallazgos neurologicos de nuestra población
- ❖ Describir los hallazgos psiquiátricos de nuestra población
- ❖ Correlacionar los hallazgos de imagen con los hallazgos clínicos
- ❖ Describir los hallazgos paraclínicos (IRM y Electrofisiología) de los pacientes con SCA 17
- ❖ Describir los hallazgos paraclínicos con lo reportado en la literatura

V. Hipótesis

Ho. Existen diferencias clínicas entre los casos reportados y la población mexicana.

Ha. No existen diferencias clínicas entre los casos reportados y la población mexicana.

VI. Metodología

Estudio descriptivo. Serie de casos de pacientes con diagnóstico de ataxia espinocerebelosa tipo 17 del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Se captarán los pacientes y familiares en la consulta de Neurogenética que cuenten con diagnóstico molecular de SCA 17. Se realizará evaluación neurológica, psiquiátrica y pruebas paraclínicas mediante Imagen de Resonancia Magnética y estudios de electrofisiología (Velocidades de Conducción Nerviosa) . Se diseñará una base de datos para su interpretación posterior.

Diseño del estudio.

Estudio: Serie de casos, observacional, descriptivo y transversal

Población Objetivo.

Pacientes con diagnóstico molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación directa para el análisis del tamaño preciso del repetido del alelo CAG/CAA en el gen TBP de ataxia espinocerebelosa tipo 17 valorados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “ Manuel Velasco Suarez”

Tamaño de la Muestra.

19 Pacientes con diagnóstico de SCA 17 captados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez” .

Criterios de Selección.

Pacientes con diagnóstico molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación directa para el análisis del tamaño preciso del repetido del alelo CAG/CAA en el gen TBP de ataxia espinocerebelosa tipo 17 valorados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “ Manuel Velasco Suarez” .

Aquellos familiares afectados de un paciente con SCA 17 con un patrón de herencia autosómico dominante con síntomas compatibles con la enfermedad que no contaran con prueba molecular.

Criterios de Exclusión

Todos aquellos pacientes con Ataxia de cualquier otro origen y que no contaran con diagnóstico molecular de SCA 17.

Análisis Estadístico.

Se realizará una base de datos en Excel para realizar estadística paramétrica y no paramétrica además de utilizar medidas de tendencia central y de dispersión.

VII. Consideraciones Éticas.

Los estudios que se realizaran a los pacientes forman parte de los estudios necesarios dentro de su evaluación por lo que no condicionan ningún conflicto ético y tanto pacientes como familiares reciben asesoramiento genético.

Resultados

Se identificaron 5 familias con diagnóstico de SCA 17 dentro de las cuales se encontraron 19 afectados, de estas familias 3 tenía patrón autosómico dominante y 2 eran casos esporádicos, cabe mencionar que 2 casos de los dominantes fueron referidos como esporádicos inicialmente. El análisis molecular (n=12) mostró que el alelo expandido tuvo un rango de 51-61 repetidos. Analizamos las 5 transmisiones meióticas de repetidos ininterrumpidos de nuestra cohorte más las 5 transmisiones previamente descritas para determinar cambios en el número de repetidos y sus consecuencias. Todos los pacientes que identificamos son portadores del infrecuente alelo ininterrumpido con configuración 5'-(CAG)₃(CAA)₃(CAG)_{>32} CAACAG-3', que es inestable y se asoció con anticipación. El tamaño del repetido ininterrumpido tiene una excelente correlación con la edad de inicio encontrando que la edad de inicio fue de 29.1 años con un rango de edad entre 11 y 60 años, de las familias con herencia AD se calculo el promedio de edad entre la primera y la segunda generación encontrando un promedio de edad de 43.6 y 20.36 de la 1ª a la 2ª generación respectivamente con una diferencia de 23.2 años (R= -0.93; P<10⁻⁹)⁴⁷. Encontramos que el 36.8% tuvieron un inicio antes de los 20 años, 2 de ellos que debutaron antes que los padres. El rango del expandido de la primera generación fue de 51-54 y de la segunda de 51-

61. El diagnóstico de ingreso de estos pacientes fue enfermedad de Alzheimer, Enfermedad Vascul ar Cerebral, Trastorno Obsesivo compulsivo, Esquizofrenia, atrofia olivopontocerebelosa, Arnold Chiari etc. Las características clínicas de inicio que presentaron los pacientes se clasificaron como monosintomáticas si presentaba una sola característica de la enfermedad y polisintomática si presentaban 2 o más manifestaciones. El 77% debutó con manifestación monosintomática siendo la ataxia la forma más frecuente en un 70%, manifestaciones psiquiátricas en un 20% y 10% como demencia, el 23% tuvo un debut polisintomático encontrando entre la manifestaciones más frecuentes la ataxia acompañada de demencia. Los pacientes durante su seguimiento mostraron ataxia en el 100%, demencia 78.5% el promedio de edad fue de 25.8 años, síndrome extrapiramidal 36 % (el 80% tuvo corea y el 20% parkinsonismo), y alteraciones psiquiátricas 50%. La metodología usada en nuestro estudio no permite establecer el diagnóstico formal de trastornos mentales bien definidos sobre la base de los criterios del CIE-10 o del DSM-IV, por lo que describimos los síntomas y signos que presentaron dentro de los cuales la agresividad fue el más frecuente pero también observamos trastorno obsesivo compulsivo, psicosis, cambios de personalidad y depresión. 1/6 pacientes (5.2 %) presentaba manifestaciones clínicas de neuropatía. Otras manifestaciones encontradas fueron rigidez en 57.8%, hiperreflexia en 21%, incontinencia urinaria y caquexia en 31.5%. De los pacientes estudiados el tiempo de inició de los síntomas hasta la incapacidad para deambular fue 12.5 y 5.3 años para la 1 y 2 generación respectivamente, el tiempo de inició hasta estar confinado en cama fue de 15.3 y 5.3 años para la 1ª y 2ª generación y del inició de los síntomas hasta su muerte

el promedio fue 18.6 años se excluyeron 2 de los pacientes ya que fallecieron de causas no relacionadas al padecimiento. No encontramos casos de distonía ni crisis convulsivas.

De los estudios paraclínicos disponibles la IRM (n=10) mostró la presencia atrofia cerebelosa pura en un 40% de los afectados, y el 60% grados variables de atrofia cerebelosa, cortico-subcortical y de tallo cerebral. Dichos hallazgos no guardaban correlación con la severidad de los síntomas. Los estudios de electrofisiología el EEG (n=2) mostraron disfunción generalizada en 2/2, las VCN (n=6) se encontraron alteradas en 5 pacientes dentro de los cuales solamente uno presentaba síntomas y signos de neuropatía, los hallazgos encontrados eran grados variables de neuropatía sensitivo-motora. Los potenciales evocados somatosensoriales (n=5) se encontraron anormales en 4 pacientes con afectación de la vía propioceptiva. Los potenciales auditivos de tallo (n=5) se encontraron afectados en 2 pacientes con lesión de tipo central.

Discusión

Nuestra población muestra divergencias a lo publicado en la mayoría de los reportes de la enfermedad³⁻⁵. La diferencia intergeneracional de inicio de los síntomas es de 23.2 años esto nos habla de un fenómeno de anticipación ($R = -0.93$; $P < 10^{-9}$) dato poco documentado y que guarda correlación con la presencia de el alelo ininterrumpido el cual da inestabilidad meiótica. Este alelo puede condicionar que el inicio de los síntomas sea más temprano que el de los padres condición que puede provocar que existan casos que se diagnostiquen como esporádicos cuando en realidad presentan un patrón autosómico dominante situación importante en el asesoramiento genético y además que se observe la

enfermedad en la infancia dato prácticamente inexistente en la literatura. Comparamos nuestro resultados con lo reportado en la bases de datos existentes del padecimiento encontrando una fuerte correlación entre el tamaño del repetido y la edad de inició en comparación a otras series reportadas³⁻⁵. Este fenómeno guarda una correlación con el alelo ininterrumpido. Desde el punto de clínico encontramos que la asociación más importante es la presencia de ataxia y demencia las cuales se presentan en 100 % y entre 75-78% respectivamente. En nuestra población no encontramos distonía ni crisis convulsivas. Los síntomas parkinsónicos son menos frecuentes (15 % en nuestra población vs 21% de lo reportado en la literatura), la corea es más frecuente en nuestra población (21% vs 10%) , los estudios de IRM y electrofisiología son muy similares siendo el único resultado a resaltar que en nuestra población encontramos 5 de 6 pacientes con un grado de afectación variable de neuropatía sensitivo-motora por electrofisiología siendo solamente uno el que presentaba datos clínicos de neuropatía el cual se encuentra reportado únicamente en una familia la cual tenía alelos ininterrumpido ¹⁰⁻¹¹.

Los diagnósticos de ingreso de nuestra población reflejan lo heterogéneo del padecimiento que produce en común a otras poblaciones errores en el diagnóstico y que probablemente la enfermedad se encuentre subdiagnosticada. Las características clínicas de la enfermedad muestran que el dato más consistente es la ataxia y que esta en asociación con demencia de inicio temprano son los datos clínicos más prevalentes de la enfermedad y la corea, parkinsonismo, trastornos psiquiátricos y crisis convulsivas dentro del mismo afectado o en 1 o más familiares pueden ayudar a apoyar al diagnóstico situación que hace más

compleja a la enfermedad. Un dato poco consistente es la presencia de neuropatía la cual solo se encuentra reportado en una serie y en el resto de la series es inexistente esto puede ser debido a que nuestra población únicamente 1 caso presentó datos para pensar en ella y el resto parece ser un hallazgo subclínico por lo que puede pasar inadvertida ya que no hay sustento clínico o bien que la enfermedad se encuentra poco caracterizada por la baja prevalencia que existe de la misma. El resto de los estudios paraclínicos reflejan el daño múltiple al sistema nervioso y aunque existen reportes de una asociación de dicho daño con el tipo de manifestaciones clínicas esto no se pudo corroborar en nuestro estudio ya que no se contó con la información completa de toda la serie¹².

Conclusiones

La ataxia espinocerebelosa 17 al igual que el resto de las SCA siguen siendo un paradigma dentro de la neurología y el diagnóstico puede inferirse por las manifestaciones clínicas pero el diagnóstico de certeza únicamente puede realizarse con el estudio molecular. Existen dos variantes de alelos causales de SCA17 y el alelo ininterrumpido es menos raro que lo antes reportado. Es indispensable identificarlo ya que se asocia a inestabilidad meiótica y fenómeno de anticipación, y obliga a considerar a SCA17 en el diagnóstico diferencial de niños con enfermedades neurodegenerativas. El fenómeno de anticipación es un dato poco consistente de serie a serie pero en nuestra población tiene una fuerte correlación. El espectro clínico para su diagnóstico se encuentra entre ataxia autosómico dominante o esporádicas, ataxia con deterioro cognitivo, ataxia con manifestaciones psiquiátricas, demencia autosómico dominante de inicio

temprano, Huntington- like, parkinson autosómico dominante y debe considerarse en dichos padecimientos cuando debutan en la infancia. La neuropatía es una manifestación poco observada y al parecer guarda una correlación con la presencia de alelos ininterrumpidos lo que confiere un espectro clínico distintito a lo reportado pero por la baja prevalencia de la enfermedad se necesitan más estudios para demostrar que la manifestación clínica es dependiente del alelo ininterrumpido o sigue formando parte de la expresividad variable del padecimiento y al ser un dato subclínico es poco buscado por las diversas series.

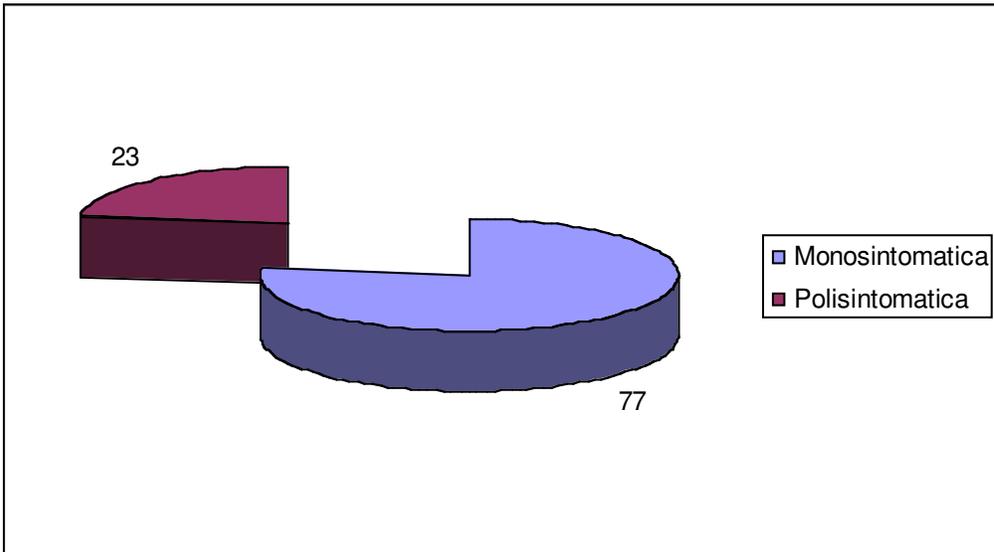


FIG 1. Número de síntomas presentados por los pacientes iniciada la enfermedad

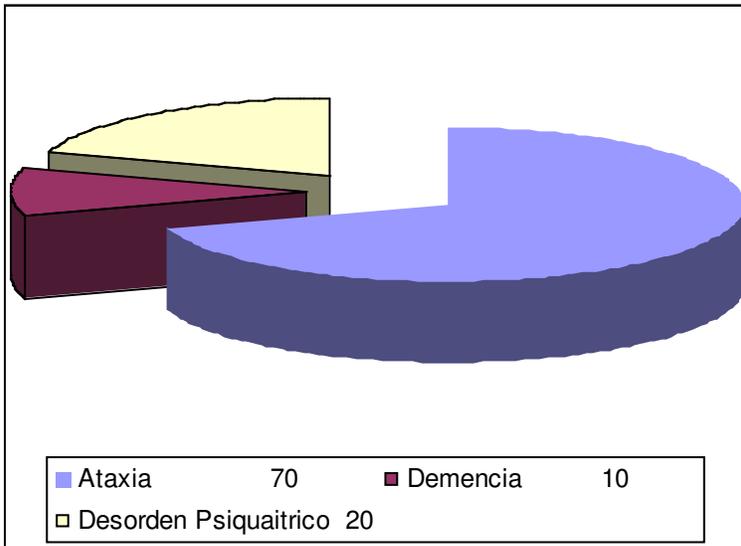


FIG 2. Manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad.

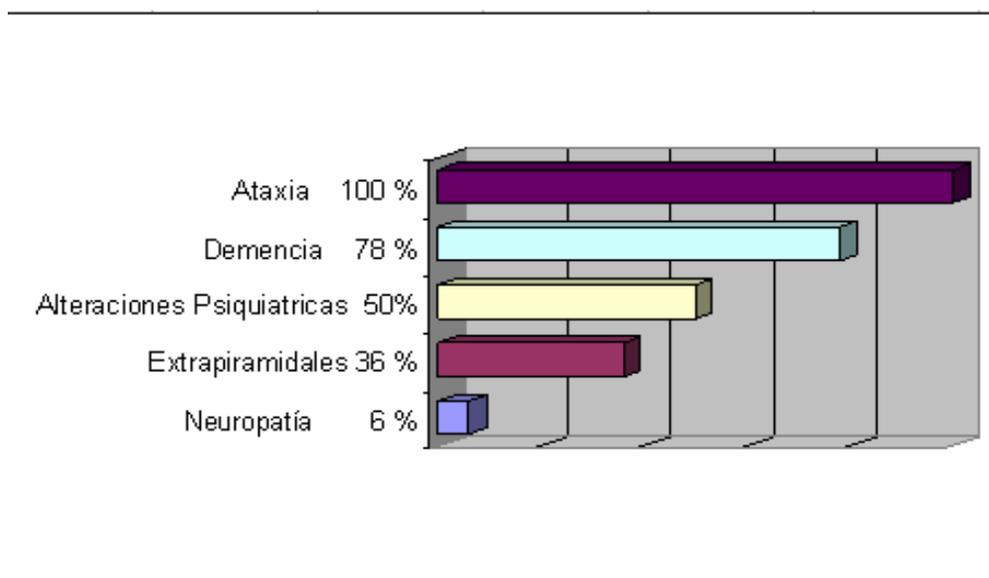


FIG 3. Porcentaje en relación a las manifestaciones clínicas

	Ataxia	Demencia	Distonía	Parkinsonismo	Corea	Neuropatía
Literatura	100%	75%	40%	25%	10%	0%
INNN	100%	78%	0%	15%	21%	6%

Tabla 1. Comparación de los hallazgos clínicos del INNN con lo reportado en la literatura.

	Electrofisiología INNN	F. Manganelli et al. 2006	
EEG 2/2	Disfunción generalizada	EEG 0	No realizado
PES 4/5	Afección de la vía propioceptiva	PES 8/9	Afección propioceptiva
PAT 2/5	Afección de tipo central	PAT 9/9	Afección de tipo central
VCN 5/6	Grados variables de Neuropatía Sensitivo-Motora	VCN 0/9	Sin alteraciones
EMG 0	No realizado	EMG 0/9	Sin alteraciones
PEV 0	No realizado	PEV 0/9	Sin alteraciones

TABLA 2. Comparación de los hallazgos electrofisiológicos del INNN con lo reportado en la literatura.

		ADCA (n=108)	ADCA (n=108)	Esporádico (n= 123)	Esporádico (n= 123)	Rango del alelo expandido (repetidos)
	Localización genómica	Casos índice	%	Casos índice	%	Rango del alelo expandido (repetidos)
SCA1	6p22.3	0	0	0	0	-
SCA2	12q24.13	49	45.4	6	4.9	36 - 56
SCA3	14q32.12	13	12.0	0	0	66 - 88
SCA6	19p13.13	0	0	0	0	-
SCA7	3p14.1	8	7.4	0	0	46 - 84
SCA8	13q21	0	0	0	0	-
SCA10	22q13.31	15	13.9	0	0	920 - 4140
SCA12	5q32	0	0	0	0	-
SCA17	6q27	3	2.8	2	1.6	50 - 61
DRPLA	12p13.31	0	0	0	0	-
Desconocido	-	20	18.5	115	93.5	-

Tabla 3. Prevalencia de SCA 17 en población mexicana.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. New York: Mc Graw Hill, 1989. 4th. edición. Capítulo 4, pp 68-77.

2. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1991;61:1-14.

3. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, 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;8:2047–2053.

4. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001;10:1441–1448.

5. Bird TD. Hereditary ataxia overview. In: GeneReviews: genetic disease online reviews at GeneTests-GeneClinics. Seattle, WA: University of Washington. Available at: [http:// www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)

6. Online Mendelian Inheritance in Man. In: Spinocerebellar ataxia 17. Johns Hopkins University. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>

7. Toyoshima Y. et al. Spinocerebellar ataxia 17. In: GeneReviews: genetic disease online reviews at GeneTests-GeneClinics. Seattle, WA: University of Washington. Available at: [http:// www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)
8. Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, et al. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol* 2003;54:367–375.
9. Schneider SA, van de Warrenburg BP, Hughes TD, Davis M, Sweeney M, Wood N, Quinn NP, Bhatia KP. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1701-3.
10. Bruni AC, Takahashi-Fujigasaki J, Maltecca F, Foncin JF, Servadio A, Casari G, D'Adamo P, Maletta R, Curcio SA, De Michele G, Filla A, El Hachimi KH, Duyckaerts C. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation. *Arch Neurol*. 2004 Aug;61(8):1314-20.
11. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004 May;3(5):291-304.
12. Maltecca F, Filla A, Castaldo I, et al. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17. *Neurology* 2003;61: 1441–1443.

13. Manganelli F, Perretti A, Nolano M, Lanzillo B, Bruni AC, De Michele G, Filla A, Santoro L. Electrophysiologic characterization in spinocerebellar ataxia 17. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):932-4.
14. Lasek K, Lencer R, Gaser C, Hagenah J, Walter U, Wolters A, Kock N, Steinlechner S, Nagel M, Nitschke MF, Brockmann K, Klein C, Rolfs A, Binkofski F. Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain*. 2006 Sep;129(Pt 9):2341-52.
15. Zühlke C, Bürk K. Spinocerebellar ataxia type 17 is caused by mutations in the TATA-box binding protein. *Cerebellum*. 2007 Jan 19:1-8.
16. Hübner J, Sprenger A, Klein C, Hagenah J, Rambold H, Zühlke C, Kömpf D, Rolfs A, Kimmig H, Helmchen C. Eye movement abnormalities in spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17). *Neurology*. 2007 Sep 11;69(11):1160-8.
17. Lee LC, Chen CM, Chen FL, Lin PY, Hsiao YC, Wang PR, Su MT, Hsieh-Li HM, Hwang JC, Wu CH, Lee GC, Singh S, Lin Y, Hsieh SY, Lee-Chen GJ, Lin JY. Altered expression of HSPA5, HSPA8 and PARK7 in spinocerebellar ataxia type 17 identified by 2-dimensional fluorescence difference in gel electrophoresis. *Clin Chim Acta*. 2009 Feb;400(1-2):56-62.
18. Mariotti C, Alpini D, Fancellu R, Soliveri P, Grisoli M, Ravaglia S, Lovati C,

Fetoni V, Giaccone G, Castucci A, Taroni F, Gellera C, Di Donato S. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients. *J Neurol.* 2007 Nov;254(11):1538-46.

19. Nagai Y, Popiel HA, Fujikake N, Toda T. Therapeutic strategies for the polyglutamine diseases *Brain Nerve.* 2007 Apr;59(4):393-404.

20. Nanda A, Jackson SA, Schwankhaus JD, Metzger WS. Case of spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17) associated with only 41 repeats of the TATA-binding protein (TBP) gene. *Mov Disord.* 2007 Feb 15;22(3):436.

21. Grundmann K, Laubis-Herrmann U, Dressler D, Vollmer-Haase J, Bauer P, Stuhmann M, Schulte T, Schöls L, Topka H, Riess O. Mutation at the SCA17 locus is not a common cause of primary dystonia. *J Neurol.* 2004 Oct;251(10):1232-4.

22. Wu YR, Fung HC, Lee-Chen GJ, Gwinn-Hardy K, Ro LS, Chen ST, Hsieh-Li HM, Lin HY, Lin CY, Li SN, Chen CM. Analysis of polyglutamine-coding repeats in the TATA-binding protein in different neurodegenerative diseases. *J Neural Transm.* 2005 Apr;112(4):539-46.

23. Cellini E, Forleo P, Nacmias B, Tedde A, Bagnoli S, Piacentini S, Sorbi S. Spinocerebellar ataxia type 17 repeat in patients with Huntington's disease-like and ataxia. *Ann Neurol.* 2004 Jul;56(1):163.

24. Shao J, Diamond MI. Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet.* 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R115-23.
25. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Tanaka F, Adachi H, Sobue G. Molecular genetics and biomarkers of polyglutamine diseases. *Curr Mol Med.* 2008 May;8(3):221-34.
26. Nagai Y, Popiel HA, Fujikake N, Toda T. Therapeutic strategies for the polyglutamine diseases *Brain Nerve.* 2007 Apr;59(4):393-404.
27. Gunawardena S, Goldstein LS. Polyglutamine diseases and transport problems: deadly traffic jams on neuronal highways. *Arch Neurol.* 2005 Jan;62(1):46-51
28. Yamada M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol.* 2008 Jan;115(1):71-86.
29. Tarlac V, Storey E. Role of proteolysis in polyglutamine disorders. *J Neurosci Res.* 2003 Nov 1;74(3):406-16.
30. Truant R, Raymond LA, Xia J, Pinchev D, Burtnik A, Atwal RS. Canadian

Association of Neurosciences Review: polyglutamine expansion neurodegenerative diseases. *Can J Neurol Sci.* 2006 Aug;33(3):278-91.

31. Liu CS, Cheng WL, Kuo SJ, Li JY, Soong BW, Wei YH. Depletion of mitochondrial DNA in leukocytes of patients with poly-Q diseases. *J Neurol Sci.* 2008 Jan 15;264(1-2):18-21.

32. Orr HT, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2007;30:575-621.

33. Riley BE, Orr HT. Polyglutamine neurodegenerative diseases and regulation of transcription: assembling the puzzle. *Genes Dev.* 2006 Aug 15;20(16):2183-92.

34. Walsh R, Storey E, Stefani D, Kelly L, Turnbull V. The roles of proteolysis and nuclear localisation in the toxicity of the polyglutamine diseases. A review. *Neurotox Res.* 2005;7(1-2):43-57.

35. Ross CA. Polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron.* 2002 Aug 29;35(5):819-22.

36. Di Prospero NA, Fischbeck KH. Therapeutics development for triplet repeat expansion diseases. *Nat Rev Genet.* 2005 Oct;6(10):756-65.

37. Fischbeck KH. Polyglutamine expansion neurodegenerative disease. *Brain Res*

Bull. 2001 Oct-Nov 1;56(3-4):161-3.

38. Kobayashi Y, Sobue G. Protective effect of chaperones on polyglutamine diseases. Brain Res Bull. 2001 Oct-Nov 1;56(3-4):165-8.

39. Michalik A, Van Broeckhoven C. Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. Hum Mol Genet. 2003 Oct 15;12 Spec No 2:R173-86.

40. Tonon C, Lodi R. Idebenone in Friedreich's ataxia. Expert Opin Pharmacother. 2008 Sep;9(13):2327-37.

41. Goncalves S, Paupe V, Dassa EP, Rustin P. Deferiprone targets aconitase: implication for Friedreich's ataxia treatment. BMC Neurol. 2008 Jun 16;8:20.

42. Zhai RG, Zhang F, Hiesinger PR, Cao Y, Haueter CM, Bellen HJ. NAD synthase NMNAT acts as a chaperone to protect against neurodegeneration. Nature. 2008 Apr 17;452(7189):887-91. Epub 2008 Mar 16.

43. Pandolfo M. Drug Insight: antioxidant therapy in inherited ataxias. Nat Clin Pract Neurol. 2008 Feb;4(2):86-96.

44. Pineda M, Arpa J, Montero R, Aracil A, Domínguez F, Galván M, Mas A, Martorell L, Sierra C, Brandi N, García-Arumí E, Rissech M, Velasco D, Costa JA, Artuch R. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich

ataxia: long-term follow-up. Eur J Paediatr Neurol. 2008 Nov;12(6):470-5

45. Gazulla J, Modrego P. Buspirone and serotonin in spinocerebellar ataxia. J Neurol Sci. 2008 May 15;268(1-2):199-200.

46. Myers L, Farmer JM, Wilson RB, Friedman L, Tsou A, Perlman SL, Subramony SH, Gomez CM, Ashizawa T, Wilmot GR, Mathews KD, Balcer LJ, Lynch DR. Antioxidant use in Friedreich ataxia. J Neurol Sci. 2008 Apr 15;267(1-2):174-6.

47. Rasmussen A, De Biase I, Fragoso-Benítez M, Macías-Flores MA, Yescas P, Ochoa A, Ashizawa T, Alonso ME, Bidichandani SI. Anticipation and intergenerational repeat instability in spinocerebellar ataxia type 17. Ann Neurol. 2007 Jun;61(6):607-10.