

AMPLIO ESPECTRO FENOTÍPICO DE LA SCA-3 PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITARIA

SERGIO A. RODRÍGUEZ-QUIROGA^{1,2}, DOLORES GONZÁLEZ-MORÓN¹,
TOMOKO ARAKAKI², NÉLIDA GARRETO², MARCELO A. KAUFFMAN^{1,3}

¹Consultorio de Neurogenética, División Neurología, Hospital José María Ramos Mejía, ²Área de Trastornos del Movimiento, División Neurología, Hospital José María Ramos Mejía, ³Instituto de Biología Celular y Neurociencias Eduardo de Robertis, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen La ataxia espinocerebelosa tipo 3 o enfermedad de Machado-Joseph (SCA-3/EMJ) es la forma más frecuente de ataxia espinocerebelosa autosómica dominante. Se caracteriza por una marcada variabilidad fenotípica, pudiendo causar formas no cerebelosas de presentación. En base a algunos casos comunicados, se ha propuesto una forma de presentación clínica similar a la de una paraparesia espástica hereditaria, con la presencia de signos de disfunción piramidal predominantes como la manifestación clínica inicial. Presentamos dos nuevos casos de SCA-3/EMJ con un cuadro clínico inicial sugerente de paraparesia espástica hereditaria y una revisión de los casos clínicos similares previamente informados. Nuestros hallazgos apoyan la propuesta de un subtipo de SCA-3/EMJ caracterizado por la presencia de marcada disfunción piramidal como manifestación inicial, simulando un cuadro clínico de paraparesia espástica hereditaria.

Palabras clave: ataxia, enfermedad de Machado Joseph, SCA-3, genética, paraparesia espástica hereditaria

Abstract *The broad phenotypic spectrum of SCA-3: hereditary spastic paraplegia.* Machado-Joseph disease (MJD) is the most frequent dominantly inherited spinocerebellar ataxia. A marked phenotypic variability is a characteristic of this disorder that could involve non-cerebellar presentations. Based on several case reports describing pyramidal dysfunction as the main symptom at onset, a clinical form resembling hereditary spastic paraplegia has been proposed. We report here two further cases of MJD patients whose initial clinical presentation suggested hereditary spastic paraplegia, and a summary of the main findings of previously similar published reports. Our findings lent support to the proposal of a MJD subtype distinguished by a marked pyramidal dysfunction at onset, simulating a clinical picture of hereditary spastic paraplegia.

Key words: ataxia, Machado Joseph disease; SCA-3, genetics, hereditary spastic paraplegia

La ataxia espinocerebelosa tipo 3 o enfermedad de Machado Joseph (SCA-3/EMJ) es el tipo de ataxia hereditaria autosómica dominante más frecuente¹⁻³. Con posterioridad a su primera descripción en el año 1972, de dos familias azoreanas-portuguesas que emigraron a Estados Unidos^{4,5}, se han comunicado múltiples casos en diversas regiones del mundo⁶. Es característica de la enfermedad la marcada variabilidad fenotípica. Además del compromiso cerebeloso, otras alteraciones tales como compromiso piramidal, extrapiramidal o alteración de los movimientos oculares, son comúnmente evidenciadas.

Clásicamente se han descrito cuatro formas de presentación clínica. Basados en un reducido número de casos comunicados, algunos autores han propuesto un quinto subtipo describiendo un cuadro de disfunción piramidal

predominante al inicio de la enfermedad, simulando una paraparesia espástica hereditaria⁷. Presentamos dos nuevos casos de SCA-3/EMJ, simulando un cuadro de paraparesia espástica hereditaria como manifestación clínica inicial.

Caso clínico 1

Varón de 41 años, con un cuadro de 8 años de evolución caracterizado por la presencia de debilidad en ambos miembros inferiores asociado a trastornos de la marcha. El examen físico general era normal. Estaba alerta, test de Folstein de 30/30 y el lenguaje era fluente y claro. El examen de los nervios craneales fue normal excepto por la presencia de un nistagmus horizontal bilateral no agotable. Se evidenció un aumento del tono de tipo espástico asociado a leve paraparesia, hiperreflexia generalizada y reflejo plantar extensor bilateral. La evaluación sensitiva tanto superficial como profunda era normal y presentaba una marcha espástica.

Los exámenes de laboratorio de rutina eran normales, como también la determinación de niveles de vitamina B-12, ácido fólico y hormonas tiroideas. La serología para VDRL, HIV y HTLV-1 fueron negativas. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo y médula espinal sin hallazgos

Recibido: 25-X-2012

Aceptado: 25-I-2013

Dirección postal: Dr. Marcelo Kauffman, Consultorio de Neurogenética, División Neurología, Hospital José María Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4127-0280 e-mail: marcelokauffman@conicet.gov.ar

TABLA 1 -- Casos de enfermedad de Machado Joseph simulando un cuadro de paraparesia espástica (PPE) hereditaria como presentación inicial

Autor, año	Pacientes Sexo/Inicio Sx	Hallazgos clínicos	RMN Encéfalo	CAG (Nro rep)
Sakai, 1996	M/36 a	PPE/disartria/sacádicos lentos, parálisis de la mirada superior/ fasciculaciones facio-linguales	--	75
	F/31 a	PPE/disartria/parálisis de la mirada superior y lateral/atrofia de lengua	--	NR
Kaneko, 1997	F/27 a	PPE/demencia/nistagmus/pie cavo	Normal	74
Landau, 2000	M/23 a	PPE/disartria/nistagmus horizontal y vertical/ataxia leve/fibrilaciones en lengua	--	--
	M/32 a	PPE/nistagmus multidireccional/ ataxia	--	70-75
Ghizoni Teive, 2001	F/39 a	PPE/temblor de reposo y postural/ ataxia leve	Normal (TC)	66
Wang 2009	M/12 a	PPE/disartria	AC	79
	F/28 a	PPE/nistagmus horizontal/temblor en ambos miembros inferiores	Normal	78
	M/14 a	PPE/disartria/amiotrofia	Normal	78
	M/17 a	PPE/nistagmus horizontal/ataxia leve	Normal	64
	M/28 a	PPE/nistagmus horizontal/ataxia leve	Normal	75
Gan, 2009	M/48 a	PPE	Normal	81
	F/24 a	PPE/nistagmus horizontal	--	80
	M/16 a	PPE/demencia/pie cavo	--	86
Este trabajo, 2012	F/14 a	PPE /nistagmus horizontal	Normal	83
	M/33 a	PPE /nistagmus horizontal	Normal	64
	F/29 a	PPE /ataxia leve	--	71

Sx: Síntomas; M: Masculino; F: Femenino; a: Años; PPE: Paraparesia espástica; NR: No realizado; RMN: Resonancia magnética nuclear; TC: Tomografía computarizada; AC: Atrofia cerebelosa; Nro rep: número de repeticiones.

patológicos. Un estudio de electromiografía (EMG) evidenció la presencia de enlentecimiento de conducciones motoras distales y actividad denervativa en músculos bíceps y tríceps, compatible con compromiso neurogénico periférico. La historia familiar del paciente era relevante por el antecedente de trastornos de la marcha de inicio en edad adulta, tanto de su abuela materna como de su madre, dos tíos y un hermano (Fig. 1). El examen neurológico de su hermano reveló la presencia de leve ataxia y trastornos sensitivos distales sin evidencia de signos de liberación piramidal. El análisis molecular del gen de la ataxina-3, codificante de la proteína homónima con función atribuida en el mantenimiento de la homeostasis proteica intracelular a través de la degradación de proteínas poliubiquinadas, y que mediante mecanismos aún no completamente conocidos es el factor causante de la EMJ, evidenció la presencia mediante electroforesis capilar de una expansión anormal del trinucleótido CAG en uno de los alelos, 64 y 63 repeticiones en este caso y en su hermano respectivamente.

Caso clínico 2

Mujer de 32 años procedente de China que presentaba una historia de 3 años de evolución caracterizada por compromiso progresivo de la marcha. El examen físico general no evidenció hallazgos relevantes. Al examen neurológico, estaba alerta, con lenguaje conservado y nervios craneales normales. Presentaba signos claros de disfunción piramidal y espasticidad en miembros superiores e inferiores, con hiperreflexia generalizada, Hoffman y reflejo extensor plantar bilateral asociado a paraparesia leve. El examen sensitivo era normal y presentaba mínima ataxia en miembros superiores e inferiores. La marcha era espástica. La historia familiar era remarcable por la presencia de varios miembros en distintas generaciones -sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante-, afectados de trastornos de la marcha de inicio en edad adulta, sin diagnóstico etiológico. El estudio de RMN evidenció presencia de atrofia cerebelosa y de tronco cerebral. El análisis molecular del gen

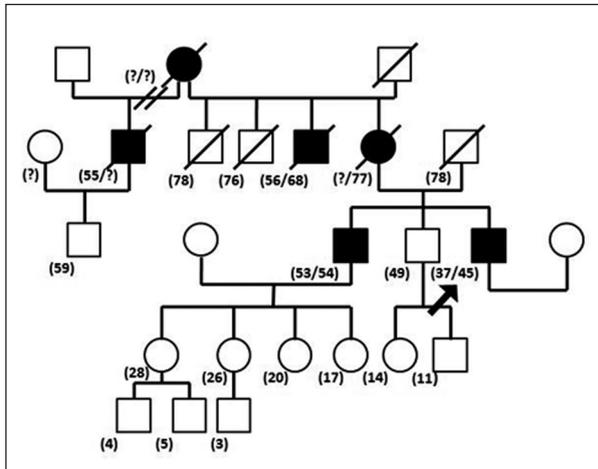


Fig. 1.- Familigrama (Los números entre paréntesis representan en sujetos afectados: edad de inicio de síntomas/ edad actual o edad de fallecimiento, y en sujetos sanos: edad actual o edad de fallecimiento, según corresponda)

de la ataxina-3 evidenció la presencia de un alelo anormalmente expandido con 71 repeticiones.

Discusión

Una de las principales características de la SCA-3/EMJ es su amplia variabilidad fenotípica. Esta heterogeneidad clínica es reflejada en los cuatro subtipos clásicos en los cuales se clasifica a la enfermedad⁸. Desde la primera descripción de Sakai y Kawakami, en el año 1996, en la cual presentan dos hermanos con cuadro clínico de paraparesia espástica aislada y un diagnóstico molecular confirmatorio de SCA tipo 3⁷, se han descrito pocas familias con características clínicas similares⁹⁻¹³. Estos casos apoyan la propuesta de un quinto subtipo caracterizado por presencia de disfunción piramidal marcada simulando el cuadro clínico de una paraparesia espástica. En este trabajo, presentamos dos nuevos casos de paraparesia espástica familiar con diagnóstico final de SCA-3/EMJ.

La heterogeneidad inter e intra-familiar es bien reconocida en SCA-3/EMJ. En nuestros pacientes, el espectro de síntomas entre miembros de una misma familia y de un mismo paciente durante el curso de su enfermedad fue de amplio compromiso extracerebeloso. Solo uno de los pacientes mostró signos sutiles de disfunción cerebelosa. Esta variabilidad está bien reflejada en el resumen de la bibliografía plasmada en la Tabla 1. Esta heterogeneidad probablemente dependa de otros factores genéticos modificadores aún no completamente conocidos¹⁴.

Si bien en el terreno clínico el hecho de categorizar a un paciente individualmente dentro de un subgrupo de SCA-3/EMJ no es relevante, la importancia de esta comunicación y de los casos similares previamente descritos, radica en la de tomar en cuenta a la SCA-3/EMJ como diagnóstico diferencial a la hora de estar frente a un paciente con cuadro clínico sugerente de una paraparesia espástica hereditaria.

Conflictos de interés: Este estudio fue financiado por el CONICET y por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Marcelo Kauffman es investigador en el CONICET y en el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Sergio Rodríguez es becario de investigación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Bibliografía

- Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885-94.
- Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005; 4: 2-6.
- Schols L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291-304.
- Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22: 49-55.
- Rosenberg RN. Machado-Joseph disease: an autosomal dominant motor system degeneration. *Mov Disord* 1992; 7: 193-203.
- D'Abreu A, Franca MC Jr, Paulson HL, et al. Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 2-7.
- Sakai T, Kawakami H. Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology* 1996; 46: 846-7.
- Riess O, Rub U, Pastore A, et al. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum* 2008; 7: 125-37.
- Kaneko A, Narabayashi Y, Itokawa K, et al. A case of Machado-Joseph disease presenting with spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 542-3.
- Landau WM, Schmidt RE, McGlennen RC, et al. Hereditary spastic paraplegia and hereditary ataxia, Part 2: A family demonstrating various phenotypic manifestations with the SCA3 genotype. *Arch Neurol* 2000; 57: 733-9.
- Teive HA, Iwamoto FM, Camargo CH, et al. Machado-Joseph disease versus hereditary spastic paraplegia: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 809-11.
- Gan SR, Zhao K, Wu ZY, et al. Chinese patients with Machado-Joseph disease presenting with complicated hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2009; 16: 953-6.
- Wang YG, Du J, Wang JL, et al. Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic. *J Neurol Sci* 2009; 285: 121-4.
- Jardim L, Silveira I, Pereira ML, et al. Searching for modulating effects of SCA2, SCA6 and DRPLA CAG tracts on the Machado-Joseph disease (SCA3) phenotype. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 211-4.