

Diagnóstico de Ataxia Espinocerebelosa tipo 3 (Enfermedad de Machado-Joseph) en Chile

Diagnosis of Spinocerebellar Ataxia type 3 (Machado-Joseph disease) in Chile

Sr. Editor:

La ataxia cerebelosa es un trastorno de la marcha caracterizado por inestabilidad: la marcha se vuelve insegura, hay aumento de la base de sustentación y generalmente se acompaña de otros signos de disfunción cerebelosa, como disartria. La mayoría de los casos son esporádicos; sin embargo, cada vez se reconocen más formas heredadas, especialmente de tipo autosómico dominante, con una prevalencia de 1 a 3 por 100.000 habitantes¹. Éstas son un grupo heterogéneo clínica y genéticamente de enfermedades neurodegenerativas progresivas que se expresan básicamente por ataxia de la marcha, torpeza motora y disartria. De las ataxias heredadas en forma dominante (más de 30 tipos ya descritos) la más frecuente a nivel mundial es la enfermedad de Machado-Joseph (el gen fundador es de origen portugués) llamada también ataxia espinocerebelosa tipo 3¹⁻⁴. Fue descrita en 1972 en Estados Unidos en 3 familias de apellidos Machado, Joseph y Thomas, emigrantes de origen en las islas Azores, Portugal^{5,6}.

En las manifestaciones clínicas se asocian otros signos como de tipo piramidal, movimientos anormales, parálisis oclomotora, neuropatía periférica y disfunción cognitiva^{1,2}. El inicio es usualmente durante la tercera o cuarta década de la vida, pero puede ser desde los 7 a 70 años. La sobrevida media es 21 años (rango 7 a 29 años)¹.

El compromiso patológico básico es atrofia cerebelosa, del tronco cerebral y de la médula espinal.

Dependiendo del país, la frecuencia de la ataxia de Machado-Joseph varía entre 69 a 92% (Brasil), 58 a 74% (Portugal), 49% (China), 42% (Alemania), 21% (Estados Unidos), 20% (Francia), y 1% (Italia)¹. A nivel sudamericano, aparte de la alta prevalencia en Brasil, sólo hay comunicados 2 casos en Argentina y 1 en Perú¹. En Chile no hay casos publicados en la literatura médica: influye en este hecho tanto la inaccesibilidad al estudio genético y el poco interés en llegar a un diagnóstico más específico por considerarse erróneamente poco relevante en el manejo médico. Sin embargo,

tener un diagnóstico preciso en estas condiciones es importante por diversas razones: el paciente y su familia busca y necesita un diagnóstico preciso aunque no exista terapia; conocer el tipo específico de ataxia permite dar un mejor pronóstico y consejo genético ya que algunas ataxias tienen manifestaciones clínicas, evolución y penetrancia genética distintas.

De un total de 50 pacientes con ataxias heredadas, evaluados en 10 años, hemos diagnosticado 10 pacientes (20%) con la ataxia de Machado-Joseph, pertenecientes a 5 familias distintas. Los pacientes son 5 hombres y 5 mujeres, con edades de inicio promedio de 45 años (rango 35 a 54 años), con 10 a 15 años de evolución. Los síntomas más característicos fueron los ya señalados, destacando un caso erróneamente diagnosticado y tratado con interferón como esclerosis múltiple por tener una atrofia óptica (manifestación clínica inusual pero descrita). El seguimiento en algunos de estos pacientes lleva 10 años y muestra una progresiva pérdida de la independencia en actividades de la vida diaria, con gran dificultad para caminar sin asistencia. Sin embargo, 4 de los pacientes logran aún mantener su actividad profesional.

La resonancia magnética mostró en todos los pacientes atrofia cerebelosa y troncal de diversa magnitud.

El estudio de la mutación mostró la presencia de repeticiones en número anormal de la secuencia CAG (citosina-adenina-guanina) del gen ATXN3. El promedio de repeticiones fue de 65, con rango de 61 a 80 (> de 60 repeticiones es anormal).

La fisiopatología de esta condición no está aclarada, es una de las enfermedades por expansión anormal de poliglutaminas (cuyo mejor ejemplo es la enfermedad de Huntington): a mayor expansión más precoz es el inicio (fenómeno de anticipación) y los síntomas son más severos^{1,2}. El gen ATXN3, localizado en el cromosoma 14q32.1, codifica la proteína ataxin-3, que está presente en las neuronas como en tejidos no neurales y entre otras funciones se postula que participa en el control de calidad de las proteínas celulares¹. Los alelos mutados tienen una expansión entre 61 y 87 repeticiones CAG, lo que produce un tracto excesivamente largo de poliglutaminas en la proteína ataxin-3. Ésto provocaría una actividad neurotóxica de la proteína por mecanismos no aclarados¹.

Lamentablemente, los ensayos terapéuticos

han sido infructuosos en modificar el curso de la enfermedad y el manejo sigue siendo sintomático.

En el manejo de este trastorno se usó coenzima Q10 en altas dosis (2,4 g por día) considerando la terapia en prueba en la enfermedad de Huntington, en base a la hipótesis de un defecto energético mitocondrial, pero no se ha observado mejoría.

Esta serie de pacientes, si bien reducida, confirma la presencia de este tipo de ataxia en nuestro medio, con una frecuencia y clínica similares a la descrita a nivel internacional.

Agradecimientos: Al Profesor Dr. med. J.F. Epplen, Dra. Larissa Arning y la Dra. Wanda Gerding, del Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Ruhr, Bochum, Alemania por la gentileza de realizar los test genéticos de los pacientes.

Marcelo Miranda C.
Departamento Neurología,
Clínica Las Condes. Santiago de Chile.

Referencias

1. Bettencourt C, Lima M. Machado-Joseph Disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, Jun 2; 6: 35. doi: 10.1186/1750-1172-6-35.
2. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885-94.
3. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291-304.
4. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993; 61: 139-53.
5. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22 (1): 49-55.
6. Romanul FC, Fowler HL, Radvany J, Feldman RG, Feingold M. Azorean disease of the nervous system. *N Engl J Med* 1977, 296 (26): 1505-8.

Correspondencia a:
Dr. Marcelo Miranda
E-mail: marcelomirandac@gmail.com