

ATENEO CENTRAL DE LA SECCION DE MOVIMIENTOS ANORMALES

Se presenta un paciente de sexo masculino, de 57 años de edad, fumador de 20 cigarrillos por día, sin antecedentes personales o familiares remarcables.

Comienza en agosto de 1995, con trastornos de la marcha, refiriendo cierta inestabilidad y necesidad de aumentar la base de sustentación para mantener la bipedestación. Refiere también dificultad para caminar en línea recta y torpeza para subir y bajar escaleras. A estos síntomas iniciales se le comienzan a sumar cierta dificultad progresiva en la articulación de la palabra, como también frecuentes ahogamientos durante la ingestión de líquidos.

La enfermedad es de progresión insidiosa y comienza a incapacitarlo, cada vez en mayor medida. Se le suma más tardíamente dificultad en la utilización de las manos para tareas finas, como abrocharse los botones o intentar tomar objetos sobre una mesa. También refiere para ese entonces notar dificultad para fijar la mirada extrema en ambas direcciones. No presenta trastornos esfinterianos, ni síntomas sensitivos. El olfato es normal. No nota alteraciones marcadas en su estado de ánimo o funciones cognitivas, situación con la cual coinciden los familiares. Con este cuadro consulta a varios médicos, los cuales le indican tratamiento con vasodilatadores cerebrales. La incoordinación de la marcha y de los miembros superiores, comienzan a inhabilitar al paciente de manera marcada, inclusive en las tareas básicas, como alimentación e higiene personal.

En el examen físico de ingreso se observa un paciente diestro, con un minimal de Folstein de 30/30, la repetición, nominación y comprensión del paciente se encuentran conservadas. En el examen de los pares craneales, el paciente presenta simetría facial, con motilidad pasiva y activa normal en ambas mitades de la cara, los movimientos oculares, si bien son completos en las cuatro direcciones, muestran ciertas alteraciones en los movimientos sacádicos y los movimientos

de seguimiento, refiriendo el paciente cierta dificultad para fijar la mirada en ambos extremos. El examen de los ojos en reposo en la línea media, revela ciertos movimientos, que podrían ser compatibles con ondas cuadradas. El examen del fondo de ojo deja ver una papila de bordes netos, en ambos ojos, con cruces arteriovenosos tipo I, no se observan hemorragias ni exudados. Los reflejos fotomotor de convergencia y acomodación se encuentran conservados.

La motilidad de la lengua se encuentra conservada en todas las direcciones, así como su tono y su trofismo y no se observan fasciculaciones, ni fibrilaciones. Los reflejos velopalatinos se encuentran conservados.

El gusto, el tacto, la agudeza visual y el campo visual se encuentran conservados en la evaluación clínica. La auscultación de los vasos del cuello es normal, no revelando soplos. La palabra se encuentra escandida y el paciente tiene cierta dificultad graduada como una disartria entre moderada y severa. Se objetiva en el examen clínico cierta disfagia para líquidos. El tono y el trofismo muscular se encuentran conservados en los cuatro miembros. No se observan atrofas, ni fasciculaciones y la fuerza muscular es 5/5 en todos los segmentos examinados. La marcha denota un franco aumento de la base de sustentación, es atáxica, el paciente no puede caminar tandem y hay una objetivable asinergia de tronco. Romberg negativo.

El examen de los reflejos osteotendinosos muestra un reflejo maseterino marcadamente vivo, y los reflejos vivos en los cuatro miembros, con leve asimetría en miembros superiores a predominio de una hiperreflexia del miembro superior izquierdo. Hoffman negativo y los reflejos plantares son ambos indiferentes. Los reflejos cutáneo abdominales se encuentran conservados. La sensibilidad superficial y profunda se encuentra conservada en todos los segmentos explorados. El examen de la planta del pie del enfermo no revela pie cavo. El paciente presenta leve temblor

postural y de intensión en ambos miembros superiores y se encuentra una franca descomposición del movimiento en las pruebas índice-nariz, y talón rodilla. Hay disritmocinesia y adiadococinesia en miembros superiores y marcada dismetría. La prueba de Steeward es positiva y la prueba de desviación de Barani es normal para ambos miembros superiores.

Con el diagnóstico presuntivo de atrofia olivopontocerebelosa esporádica, se le solicita una resonancia nuclear magnética, que demuestra una franca atrofia de cerebelo y tronco a predominio de protuberancia y pedúnculos cerebelosos, siendo la atrofia cerebelosa a nivel de las folias y el vermis cerebeloso (Figura 1 A, B y C).

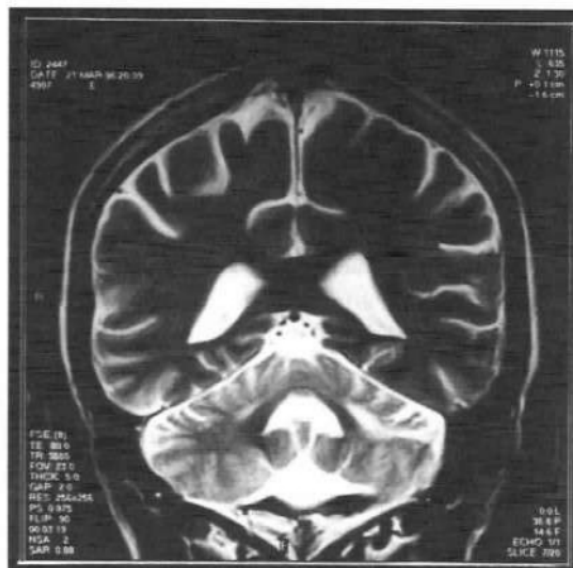
Figura 1 A



Figura 1 B



Figura 1 C



Se solicita una rutina de sangre que incluye: Hemograma normal, hepatograma normal T3, T4 y TSH normal, VDRL y FTABS negativo, dosaje de vitamina E, ácido fólico y vitamina B12 normal, anticuerpos antiYO, antiHU y antiRO negativos. El proteinograma electroforético fue normal. Cobre y ceruloplasmina normales. Dosaje de metales pesados en orina normales. Anti HTLV1 negativo. Serología para virus de Epstein Bar negativo y un test genético para dosaje de triplete de expansión de CAG para SCA1, SCA2 y SCA3 (Machado Joseph), cuyo resultado fue negativo en los 3 casos. La glucemia en ayunas, con una curva de tolerancia a la misma fue normal, no se detectaron bloqueos en el electrocardiograma, pero sí se encontraron dos valores repetidos de dosaje de CPK aumentada. El ácido láctico fue normal y la LDH normal. Se realizó una velocidad de conducción sensitiva y motora que fue normal. El ECG mostró un bloqueo AV de I grado.

Luego del resultado de estos análisis se decide, debido a los valores de la enzima CPK y los resultados del ECG, la realización de una biopsia de músculo y observación por microscopía electrónica de la misma. Se realizó el estudio ultraestructural del músculo estriado por microscopía electrónica, donde se observó una fibra muscular atrofica, que contiene sólo mitocondrias, las cuales se encuentran alteradas en su forma y tamaño, elongadas o semiplegadas, con vacuolación focal y depósito de material amorfo, probablemente glucógeno, semejante al presente en el sarcoplas-

ma, en el espacio intramitocondrial. Las crestas mitocondriales se encuentran elongadas y ramificadas. La membrana del músculo se encuentra engrosada, con pliegues sarcolemas, que se proyectan hacia el espacio intercelular, que se halla repleto de fibras colágenas. Sugiriendo estos hallazgos una miopatía metabólica con defectos bioquímicos en las mitocondrias, que resultan en alteraciones de su estructura (Figuras 2 y 3).

Figura 2

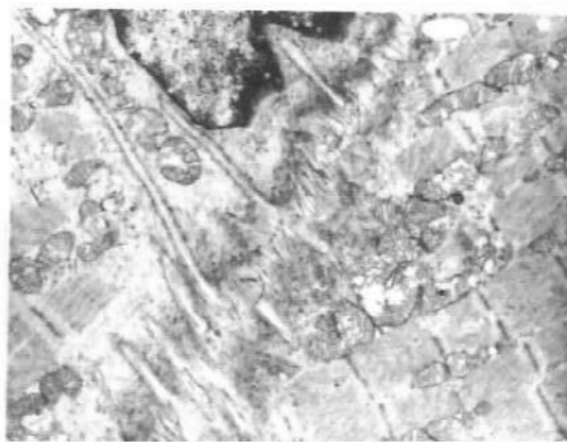


Figura 3



DISCUSION DEL CASO

Dr. Merello

En realidad el estudio de un paciente que presenta una ataxia esporádica, sin antecedentes familiares debe ser guiado básicamente por la información obtenida de la historia clínica y el examen físico.

Generalmente aquellas degeneraciones olivopontocerebelosas, en sus formas recesivas o dominantes, tienen una clara historia familiar y el

estudio genético es capaz de diagnosticar por lo menos las más frecuentes de ellas, como son la SCA1, SCA2 y SCA3. Si bien el hallazgo positivo genético puede confirmar el caso, los hallazgos negativos, de ninguna manera tampoco lo descartan, debido a la posibilidad que los padres no sean los progenitores reales del paciente.

En realidad como dije anteriormente, la historia y el examen físico son críticos para el diagnóstico de estos pacientes, seguidos de una RMN que confirme la presencia de atrofia de cerebelo, más atrofia de algún segmento del tronco. Si bien el estudio básico de estos enfermos, independientemente de que no haya historia familiar, comprende un test genético SCA1, SCA2 y SCA3, también es necesario descartar, la presencia de anticuerpos anticélulas de purkinje, que pueden ocurrir como parte de un síndrome paraneoplásico y que dan cuadros muy similares al que se encuentra en discusión. El hipotiroidismo también es causa de atrofia cerebelosa importante, así como las hipovitaminosis B12, hipovitaminosis E, las alteraciones del ácido fólico y el alcoholismo. Por supuesto la RMN debe descartar alteraciones producidas por infecciones, lesiones desmielinizantes, o neoplasias, que pueden dar también un cuadro cerebeloso, sumado a sintomatología piramidal. La enfermedad de Willson es una enfermedad prevalente en un hombre de esta edad. El cobre urinario parece ser el método diagnóstico más sensible y con menos falsos positivos para la búsqueda de esta enfermedad. Ciertas intoxicaciones con metales pesados, así como la neurosífilis, la infección por HTLV1, por Epstein Barr o Borrelia (muy infrecuente en nuestro medio, sin ningún caso reportado), también pueden formar parte del testeo básico del enfermo. Si este paciente fuese una persona joven, por debajo de los 20 años de edad, si bien el testeo para las ataxias hereditarias, debe también hacerse en este grupo etario, hay una serie de otras enfermedades, que también pueden cursar con atrofia de cerebelo y tronco. En este grupo etario hay que descartar la enfermedad de Friedreich, diabetes, aminocidurias, enfermedades lisosomales, enfermedad de Tay Sachs, con búsqueda de ácidos grasos de cadena muy larga. Si la degeneración olivopontocerebelosa se encuentra asociada a demencia, convulsiones o electroencefalograma anormal, debemos pensar también en la necesidad de realizar una biopsia de conjuntiva, para descartar lipofuscinosis cerioidea, o una biopsia de médula ósea para descartar enfermedad de Nieman Pick tipo

C, o de yeyuno, como muy infrecuente, pero posible forma de presentación de la enfermedad de Whipple. Otra forma de presentación de síndromes cerebelosos y piramidales serían aquellos que ocurren con miopatías, mioclonus, pérdida de visión, pérdida de la audición, bloqueos cardíacos, diabetes o distribución anormal de la grasa del cuerpo en forma de giba de búfalo. En esos pacientes habría que realizar un test de lactato piruvato, una curva de tolerancia a la glucosa y una biopsia de músculo en busca de citopatías mitocondriales.

Dr. Cammarota

Si bien todo lo que dijo el Dr. Merello es correcto, vuelvo a recalcar que un estudio genético para SC1, 2 y 3 normal, no descarta que el paciente pueda presentar una ataxia hereditaria, ya sea en su forma dominante o en su forma recesiva. Este grupo de enfermedades son muy interesantes, y la clasificación actual las divide en dos grandes grupos, las ataxias hereditarias dominantes y recesivas. Las ataxias dominantes tienen una incidencia entre 1 a 5 por 100.000 y generalmente estos pacientes comienzan con síntomas clínicos de ataxia de la marcha, disartria, disfagia y dismetría en los miembros junto a temblor de intención con cambios que resultan de alteraciones en el cerebelo y las vías de llegada al mismo. Frecuentemente hay además de sus trastornos cerebelosos, anormalidades en el tronco cerebral o médula espinal que causan síntomas de motoneurona superior, o motoneurona inferior, signos de los ganglios basales o parálisis oculomotora, parálisis bulbar o trastornos periféricos o centrales del tipo sensitivos. En realidad existe una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo de las ataxias hereditarias dominantes, con excepción de la SCA7, caracterizada por ataxia y degeneración retiniana.

Básicamente, tanto SCA1, 2, 3 y la forma 6, todas tienen disfunción cerebelosa. La alteración de los movimientos sacádicos es muy alta en el genotipo SCA2, ocurre en casi la mitad de los pacientes con SCA1 y es extremadamente rara en la SCA6 y SCA3.

Los mioclonus ocurren casi en un tercio de los pacientes con SCA2, distonía y corea se encuentran en diferentes proporciones, pero aproximadamente un 25 % de los pacientes con SCA1, SCA2 y SCA6 lo tienen y es altamente infrecuente en la forma de Machado Joseph. Los trastor-

nos piramidales son muy altos en casi el 70 % de los pacientes con SCA1, SCA3 y ocurren con menor incidencia en los casos de SCA2 y SCA6 y la neuropatía periférica es prevalente en todos los casos de SCA1, en casi todos los casos de SCA2 y SCA3. Los trastornos intelectuales pueden ocurrir aproximadamente entre un 20 y un 25 % de las formas tipo 1, 2 y 3 de las ataxias, siendo altamente infrecuentes en el tipo 6.

Por lo tanto si este hombre del que estamos discutiendo tuviera algún antecedente familiar, o incluso no teniéndolo, comparte características clínicas que serían compatibles con una forma SCA 6, para la cual no tenemos disponible en nuestro medio actualmente un test genético para descartarla. No obstante insisto y esto se confirma por los hallazgos en la biopsia, que el paciente presenta una forma esporádica de degeneración olivopontocerebelosa. Con respecto a las ataxias recesivas, de las cuales la ataxia de Friedreich es la más importante, con una prevalencia de 2/100.000 aproximadamente, debido al cuadro clínico la edad en inicio a la ausencia de trastornos sensitivos, ausencia de trastornos en los estudios electrofisiológicos periféricos, hacen altamente improbable que este paciente tenga una forma de ataxia de Friedreich.

No obstante ha sido descrita una forma de comienzo tardío de esta enfermedad, porque si repasamos los criterios de diagnóstico para la enfermedad clásica de Frederick, el paciente tiene que comenzar antes de los 25 años de edad y luego de 5 años de comenzados los síntomas el paciente tiene que tener una clara y progresiva ataxia de la marcha de los miembros, no tiene que tener reflejos osteotendinosos presentes, las respuestas plantares deben ser extensoras y la velocidad de conducción debe ser mayor a 40 m/seg., situación que no corresponde al paciente en discusión.

Dr. Merello

Si, lamentablemente en cuadros progresivos en los cuales al paciente no se le ofrece ningún tratamiento fuera del sintomático, —si es que existe—, cuesta mucho no poder definir exactamente el diagnóstico preciso. Si asumimos que este paciente tiene una ataxia esporádica y que la misma no es de origen genético. Hay una serie de ataxias, ya sea intermitentes o progresivas, que corresponden a trastornos metabólicos, como son los trastornos en el metabolismo del ácido pirúvico, en

el metabolismo del ácido láctico, como la deficiencia del piruvato deshidrogenasa, la deficiencia del piruvato carboxilasa, el síndrome de Leigh y las deficiencias de carboxilasas múltiples, o las ataxias progresivas por deficiencias de hexosaminidasa, por los trastornos de esfingomielina, como es el caso de la enfermedad de Nieman Pick tipo C. Las leucodistrofias, ya sea la adrenoleucomieloneuropatía, o la leucodistrofia metacromática, las abeta o hipobetalipoproteinemias, las deficiencias aisladas de vitamina E, la enfermedad de Willson, como ya discutimos, la lipofuccinosis cerioidea, o la deficiencia de arilsulfatasa tipo C.

Dr. Cammarota

En este paciente se encontró una alteración estructural de las mitocondrias en la biopsia de músculo que le realizamos, que en realidad no sólo fue guiada por los niveles de CPK en el límite superior y el ECG anormal, sino que forman parte del algoritmo, que nosotros habitualmente seguimos para el diagnóstico preciso de las alteraciones de estos pacientes. Si uno hace una pequeña revisión de las ataxias mitocondriales, estas raramente ocurren como ataxias propiamente dichas, sino que ocurren en conjunción con mioclonías, y esto es lo que se llama el síndrome de Ramsay Hunt. No obstante el síndrome de Ramsay Hunt es un síndrome muy heterogéneo y no es una enfermedad, y tiene muchos criterios que se superponen a aquellos de la epilepsia mioclónica progresiva, inclusive la encefalopatía mitocondrial con fibras Ragged Fred.

Las características clínicas que tienen que hacer sospechar que un paciente puede presentar un origen mitocondrial para su ataxia, incluirían un comienzo con mioclonías o convulsiones generalizadas, que haya signos de neuropatía, que haya oftalmoplegía, retinopatía, o atrofia del ner-

vio óptico, pérdida de la audición, bloqueos cardíacos en el EEG, cardiomiopatía, diabetes, episodios repetidos de pseudoobstrucción intestinal, episodios "stroke like", deterioro cognitivo, o, como ya dijo el Dr. Merello anteriormente, una distribución anormal de la grasa en la espalda en forma de giba de búfalo. Si uno intenta descartar estos trastornos, es muy importante hacer test de estrés para la glucosa, ya sea posprandial o después del ejercicio, buscar los radios lactatus piruvato, pero como ya vimos en ese paciente, pese a que en esos estudios eran normales, la biopsia de músculo reveló cambios compatibles con una citopatía mitocondrial.

Dr. Merello

En síntesis, creo que este paciente presenta una degeneración olivopontocerebelosa esporádica, progresiva, consistente debido a una alteración de acuerdo a los hallazgos de la anatomía patológica, a una citopatía mitocondrial. En realidad no existe en la literatura ningún reporte, sobre un tratamiento apropiado, para estos problemas, fuera del tratamiento sintomático. Ha habido en los últimos años 1 o 2 reportes en el American Academy of Neurology, de estudios con N-acetilcisteína, en dosis de 6 a 8 g/día como tratamiento profiláctico de la progresión de la enfermedad, así como también ha habido reportes aislados acerca del efecto positivo sintomático en cuanto al síndrome cerebeloso, por el uso de buspirona o coenzima Q10.

Es muy importante que estos pacientes reciban un consejo apropiado, y se les explique perfectamente la enfermedad, de no haber antecedentes hereditarios, se le explique que esto es un trastorno esporádico y que el tratamiento a instaurarse, es puramente sintomático.

