

CARTAS AL EDITOR

Ataxia episódica: 20 años de retraso diagnóstico



Episodic ataxia: A 20-year diagnostic delay

Sr. Editor:

Las ataxias episódicas (AE), que se caracterizan por episodios recurrentes de incoordinación y desequilibrio, suponen una incidencia inferior a 1/100.000¹. A pesar de presentar un cuadro clínico característico, su diagnóstico a veces puede retrasarse por la presencia de clínica interictal y por su asociación en un mismo paciente con otros trastornos neurológicos episódicos como la epilepsia, la discinesia paroxística y la migraña².

Se presenta el caso clínico de un varón de 46 años, con hipertensión arterial y dislipemia, que refería episodios de horas de duración de disartria e inestabilidad. No refería antecedentes familiares de interés, sin posibilidad de consanguinidad familiar y siendo el mayor de 4 hermanos (3 hermanas de 30, 31 y 35 años) y padre de un hijo de 4 años. En la infancia había recibido tratamiento antiépéptico por episodios de pérdida de consciencia. Asociaba cefalea episódica de características migrañosas. Veinte años antes había ingresado en otro centro durante uno de los episodios, realizándose resonancia magnética (RM) cerebral y cervical, electromiograma (EMG) y análisis sanguíneo incluyendo autoinmunidad y serologías, sin hallazgos, por lo que fue dado de alta encontrándose asintomático, sin alcanzarse un diagnóstico. El paciente describía que, si bien los episodios tenían una frecuencia variable, desde varios episodios el mismo día a ningún episodio en varias semanas, su frecuencia era mayor en situaciones de estrés o cansancio. El paciente aquejaba empeoramiento progresivo de la marcha interictal.

En la exploración neurológica interictal se objetivaron nistagmo horizontal multidireccional no agotable, disartria leve y disimetría dedo-nariz bilateral. Se había solicitado previamente estudio genético de ataxia espinocerebelosa, con resultados negativos para genes ATXN2 (SCA2) y ATXN3 (SCA3). Se revisó RM cerebral, informada como normal, en la que se objetivó atrofia de vermis cerebeloso (fig. 1).

Dada la cronología de los episodios (autolimitados y de horas de duración) y la presencia de nistagmo y ataxia progresiva interictales, se solicitó estudio del gen CACNA1A,

responsable de la AE tipo 2, en el que se detectó una variante missense c.889G>A (p.Gly297Arg;Het). Se prescribió acetazolamida, con reducción en la frecuencia de los episodios.

La AE tipo 2 es la más frecuente de los 8 subtipos de AE descritos hasta la fecha. Su primera descripción clínica data de 1946³, pero no se descubrió su relación con el gen CACNA1A, que codifica para el canal de calcio P/Q dependiente de voltaje, hasta 1996⁴. Tiene una herencia autosómica dominante⁵, con una penetrancia alta, pero incompleta⁶. Se conoce que la misma mutación del gen CACNA1A puede presentar variabilidad fenotípica desde migraña con auras múltiples hasta déficits neurológicos focales transitorios sin cefalea, coma inducido por traumatismo craneoencefálico leve y ataxia cerebelosa lentamente progresiva⁷. En concreto, la mutación encontrada en nuestro paciente solo se ha descrito en una familia con episodios recurrentes de ataxia episódica y disfunción oculomotora y cerebelosa leve⁸, y en un niño con desviación tónica de la mirada hacia arriba que posteriormente desarrolló ataxia episódica, retraso del desarrollo psicomotor y migraña⁹.

A pesar de que inicialmente se trata de un trastorno episódico, con el estrés físico y emocional como desencadenantes más típicos, hasta el 90% de los pacientes desarrollan con el tiempo nistagmo interictal y el 50%, ataxia progresiva¹⁰. Se ha descrito que los pacientes con AE tipo 2, al igual que nuestro paciente, presentan un riesgo aumentado de epilepsia, y aproximadamente el 50%, migrañas episódicas. También se han documentado alteraciones en el EMG de fibra única con mejoría tras estimulación repetitiva, compatibles con afección de la transmisión neuromuscular a nivel presináptico¹¹.

En la AE tipo 2 es frecuente encontrar atrofia cerebelosa vermiana en la RM cerebral, sobre todo en los casos con enfermedades de larga evolución con ataxia interictal persistente que, sin embargo, en ausencia de una sospecha clínica importante, puede pasar desapercibida en un primer momento como en nuestro caso.

El diagnóstico diferencial de las AE incluye causas periféricas de vértigo (vértigo posicional paroxístico, enfermedad de Ménière, enfermedad autoinmune del oído interno, laberintitis, etc.) y causas centrales como migraña, tóxicos, epilepsia, esclerosis múltiple, malformación de Chiari tipo 1, discinesias paroxísticas, trastornos funcionales y anomalías atloaxoideas⁶. La mayor parte de estas entidades pueden descartarse mediante una adecuada anamnesis

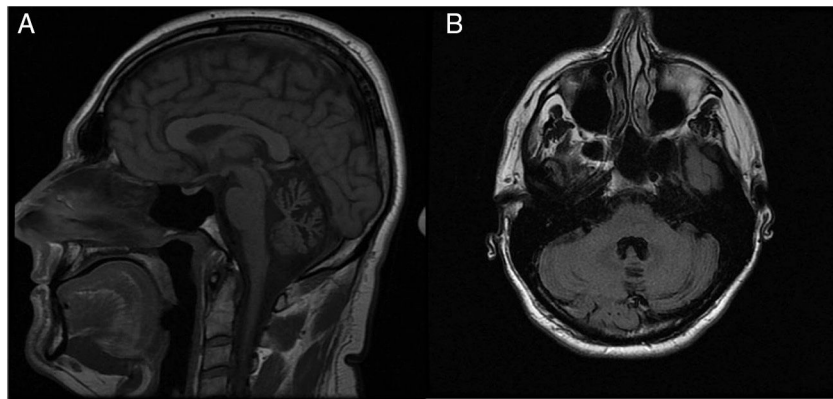


Figura RM cerebral del paciente en la que se observa atrofia de vermis cerebeloso. A) Corte sagital en secuencias T1. B) Corte axial en secuencias FLAIR.

y un estudio complementario. Sin embargo, la dificultad diagnóstica principal de la AE tipo 2 es con otras entidades relacionadas con el gen CACNA1A, como la migraña hemipléjica familiar tipo 1 en la que es frecuente encontrar una disfunción cerebelosa progresiva indistinguible de la AE tipo 2 y la SCA6 con curso fluctuante y respuesta a acetazolamida¹⁰.

Creemos que nuestro caso clínico enfatiza la necesidad de considerar la AE tipo 2 en pacientes con episodios recurrentes de ataxia de horas de duración. Sorprende el retraso diagnóstico de más de 20 años en un paciente con datos clínicos típicos, lo que pensamos que pudo estar motivado por la presencia de ataxia y nistagmo interictales, la ausencia de antecedentes familiares y la historia clínica previa de epilepsia en la infancia.

Financiación

No existe financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Choi KD, Choi JH. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *J Mov Disord*. 2016;9:129–35.
- Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW, CINCH investigators. Primary episodic ataxias: Diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*. 2007;130:2484–93.
- Parker HL. Periodic ataxia. *Collect Papers Mayo Clinic Mayo Found*. 1946-1947;38:642–5.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87:543–52.
- Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology*. 2004;62:17–22.
- Guterman EL, Yurgionas B, Nelson AB. Pearls & Oysters: Episodic ataxia type 2: Case report and review of the literature. *Neurology*. 2016;86:e239–41.
- Barros J, Damásio J, Tuna A, Alves I, Silveira I, Pereira-Monteiro J, et al. Cerebellar ataxia, hemiplegic migraine, and related phenotypes due to a CACNA1A missense mutation: 12-year follow-up of a large portuguese family. *JAMA Neurol*. 2013;70:235–40.
- Petrovicova A, Brozman M, Kurca E, Gobo T, Dluha J, Kalmarova K, et al. Novel missense variant of CACNA1A gene in a slovak family with episodic ataxia type 2. *Biomed Pap*. 2017;161:107–10.
- Tantsis EM, Gill D, Griffiths L, Gupta S, Lawson J, Maksemous N, et al. Eye movement disorders are an early manifestation of CACNA1A mutations in children. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:639–44.
- Kipfer S, Strupp M. The Clinical Spectrum of Autosomal-Dominant Episodic Ataxias. *Mov Disord Clin Pract*. 2014;1:285–90.
- Maselli R.A., Wan J, Dunne V, Graves M, Baloh RW, Wollmann RL, Jen J. Presynaptic failure of neuromuscular transmission and synaptic remodeling in EA2. *Neurology*. 2003;61:1743–8.

I. Muro García^a, M.E. Toribio-Díaz^b y S. Quintas^{a,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^b Sección de Neurología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sonia.qg@gmail.com (S. Quintas).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.02.002>
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).