

# Manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de las ataxias espinocerebelosas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

María del Carmen Ojeda López

## RESUMEN

Las ataxias espinocerebelosas (SCA) son un grupo heterógeno de enfermedades neurodegenerativas con herencia autosómica dominante. En diversos subtipos de SCA, se han descrito manifestaciones neuropsiquiátricas como trastornos afectivos, de ansiedad o psicóticos, así como deterioro cognitivo. Hasta el momento no existe ningún estudio de manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas en SCA en población mexicana siendo pocos los estudios en la literatura internacional que describen a detalle sus características. Objetivo: describir manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas en pacientes con SCA en población mexicana, evaluar la relación entre las mismas y otros signos extracerebelosos a través del análisis registros clínicos, neuropsicológicos, de estudios de imagen y neurofisiología de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Resultados: se encontró una alta frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas (70%), principalmente para síndromes depresivos (39%) y síntomas afectivos sin relación entre la severidad de la ataxia y presencia de los mismos. En el 39% de los pacientes se identificó deterioro cognitivo, con afectación principal de funciones atencionales, ejecutivas y de cálculo. Conclusión: estos hallazgos demuestran que las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes en pacientes con SCA en población mexicana, así como el deterioro cognitivo. Su detección y tratamiento oportuno pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes y favorecer la detección premotora de los afectados.

**Palabras clave:** ataxias espinocerebelosas, neuropsiquiátricas, manifestaciones, cognitivas.

---

## Cognitive and neuropsychiatric manifestations of spinocerebellar ataxias in the National Institute of Neurology and Neurosurgery

### ABSTRACT

Spinocerebellar ataxia (SCA) are a heterogeneous group of neurodegenerative diseases with autosomal dominant inheritance. In various subtypes of SCA, neuropsychiatric manifestations have been described as affective disorders, anxiety or psychotic and cognitive impairment. So far no study of cognitive and neuropsychiatric manifestations in SCA in Mexican population and few studies in the international literature that describe in detail their characteristics. Objective: To describe neuropsychiatric and cognitive manifestations in patients with ACS in the Mexican population, assess the relationship between them and other signs extracerebellar by analyzing clinical, neuropsychological, imaging studies and neurophysiology of patients treated at the National Institute of Neurology and Neurosurgery. Results: A high frequency of neuropsychiatric manifestations (70%), mainly for depressive syndromes (39%) and mood symptoms no relationship between the severity of ataxia and presence thereof was found. In 39% of patients cognitive impairment is identified, principally involvement of attentional, executive functions and calculus. Conclusion: These findings show that neuropsychiatric symptoms are common in patients with ACS in the Mexican population, as well as cognitive impairment. Detection and treatment can improve the quality of life of these patients and promote the premotor detection of those affected.

**Key words:** spinocerebellar ataxia, neuropsychiatric, manifestations, cognitive.

Las ataxias espinocerebelosas (SCA); son un grupo de enfermedades neurodegenerativas con herencia autosómica dominante en las que la ataxia es la manifestación cardinal. Se han numerado consecutivamente desde el primer tipo descrito en 1993; hasta el 36 descrito en 2011 (Kobayashi 2011). La atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) se clasifica junto con las ataxias espinocerebelosas por tratarse de una ataxia neurodegenerativa, autosómica dominante, con fisiopatología similar.

*Epidemiología*

La frecuencia de los subtipos varía en diferentes grupos étnicos. Los subtipos más frecuentes son SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA7. En población mexicana, el subtipo más frecuente es SCA 2, seguido de SCA10, SCA3, SCA7 y SCA 17 (Alonso E, 2007). La SCA tipo 10 se ha descrito únicamente en personas con ascendencia mexicana (Rasmussen 2001).

*Manifestaciones clínicas*

Son diversas, y no son específicas a un subtipo de SCA (Mascalchi, 2008). Las más frecuentes se describen en la tabla 1.

*Manifestaciones neuropsiquiátricas*

*Trastornos neurocognitivos*

Existen algunos tipos de SCA en las que una de las características cardinales es el deterioro cognitivo, como SCAs 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 21, 32 y DRPLA (Bürk 2003, Kawai, 2009). En ciertos casos dicho deterioro es marcado (SCAs 2, 12, DRPLA), en otros la afectación de la función cognitiva es temprana, manifestándose como retraso mental (SCAs 13, 29), tabla 2.

*Trastornos afectivos*

Respecto a las manifestaciones afectivas, Schmitz-Hübsch, et al 2011, encontraron una prevalencia de 17.1% de síndromes depresivos en pacientes con SCA empleando una clasificación algorítmica sobre el Cuestionario de la Salud del Paciente (PHQ-9), lo cual es un porcentaje similar a lo reportado en pacientes con otras enfermedades neurológicas (Schiffer, 2009). No se encontró diferencia entre los subtipos de SCA evaluados (SCA1 SCA2, SCA3 y SCA6) excepto para el

ítem de alteraciones del sueño que resultó más frecuente en SCA3; y se encontró que el grado de ataxia medido por la escala para la valoración y calificación de la ataxia (SARA) representaba un factor de riesgo para depresión en este grupo de pacientes (OR, 1.075; *p* < .0001), así como el género femenino. Klinke, et al

**Tabla 1.** Características de los tipos de SCAs.

SCA	Características clínicas agregadas a ataxia	Locus	Edad media de inicio (rango)
1	Neuropatía periférica, signos piramidales, deterioro cognitivo.	6p23	37 (5-65)
2	Sacadas lentas. Demencia. Neuropatía periférica. Parkinsonismo.	12q24.1	32 (1-65)
3	Retracción palpebral. Nistagmo. Diplopia. Signos piramidales y extrapiramidales.	14q24.3-q32.2	36 (5-70)
4	Neuropatía sensitiva axonal. Signos piramidales.	16q22.1	(19-72)
5	Mioquimia, nistagmo, parestesia alterada.	11p11. q11	30 (10-68)
6	Ataxia lentamente progresiva, en ocasiones ataxia episódica.	19p13	52 (30-71)
7	Pérdida visual por retinopatía.	3p23.1-p12	35 (0.1-60)
8	Hiperreflexia, hipopalestesia.	13q21	40 (1-73)
9		No asignado	
10	Nistagmo, epilepsia, deterioro cognitivo.	22q13	36 (26-45)
11	Ataxia leve.	15q14-q21.3	25 (15-43)
12	Ataxia pura, demencia tardía.	5q31-q33	35 (8-22)
13	Retraso mental leve, talla baja.	19q13.3q13.4	(<1-45)
14	Miclonías axiales tempranas.	19q13.4	27 (12-42)
15	Ataxia pura, progresión lenta, deterioro cognitivo.	3pter-3p24.2	26 (10-50)
16	Temblores cefálicos.	8q22.1-q24.1	40 (20-66)
17	Deterioro cognitivo.	6q27	33(6-48)
18	Neuropatía sensitivo-motora, atrofia muscular neurogénica.	7q22-q32	15 (12-25)
19	Deterioro cognitivo, miclonías, temblor.	1p21-q21	34 (11-45)
20	Disartria temprana, distonía, temblor palatino, calcificación del núcleo dentado.	11cen	47 (19-64)
21	Deterioro cognitivo leve.	7p21-15	18(7-30)
22	Hiporreflexia. Progresión lenta.	1p21-q23	(10-46)
23	Ataxia de inicio tardío, hipopalestesia en miembros pélvicos, hiperreflexia.	20p13-12.3	(43-56)
24		Se reclassificó como ataxia autosómica recesiva	
25	Neuropatía sensitiva.	2p21-p13	(1-39)
26	Progresión lenta.	19p13.3	42 (26-60)
27	Nistagmo. Temblor. Alteraciones psiquiátricas.	13q33.1	37 (27-40)
28	Oftalmoparesia, ptosis.	18p11.21	24 (3-60)
29	Retraso mental, hipotonía, ataxia no progresiva o de progresión lenta. Nistagmo, disartria, temblor.	3p26.1	Al nacimiento
30	Progresión lenta, hiperreflexia.	4q34.3-q35.1	52 (45-76)
31	Sordera sensorineural.	16q21	>55
32	Azoospermia, deterioro cognitivo.	7q32-q33	Variable
33		No asignado	
34	Eritroqueratodermia, hiporreflexia, disartria, nistagmo.	6p12.3-q16.2	Variable
35	Distonía, temblor, hiperreflexia.	20p13	44 (40-48)
36	Involucro progresivo de neurona motora, hiperreflexia, atrofia y fasciculaciones en lengua.	20p13	53

Recibido: 25 de febrero 2015. Aceptado: 17 de marzo 2015.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: María del Carmen Ojeda López. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. Col. La Fama. 14269. México, D.F. E-mail: krmen\_ojeda@yahoo.com.mx

(2010) al evaluar previamente una muestra más pequeña de los mismos subtipos de SCA, mediante el inventario de depresión de Beck (BDI), observando con un mayor grado de depresión ( $p=0.01$ ), en los pacientes con SCA1 y SCA6; sin observar una correlación entre el grado de depresión (BDI) y la puntuación en la escala SARA ( $r=0.32$ ,  $p=0.073$ ).

**Tabla 2.** Manifestaciones del síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo.

	Hipométrico	Hipermétrico
Control atencional	Rumiación Perseveración Dificultad para cambiar el enfoque de atención Pensamientos obsesivos	Inatención Distraibilidad Hiperactividad Comportamiento compulsivo y ritualista
Control emocional	Anergia, anhedonia Tristeza, desesperanza Disforia Depresión	Impulsivo, desinhibido Lábil, impredecible Sentimientos incongruentes, risa y llanto patológicos Ansiedad, agitación, pánico
Trastornos del espectro de autismo	Comportamientos evitativos Defensividad táctil Fácil sobrecarga sensorial	Comportamientos estereotipados Comportamientos de autoestimulación
Trastornos del espectro de psicosis	Falta de empatía Afecto apagado Embotamiento emocional Apatía	Pensamiento ilógico Paranoia Alucinaciones
Habilidades sociales	Pasividad, inmadurez, infantilismo Dificultad con claves e interacciones sociales Falta de percepción de límites sociales Excesiva credulidad y confianza	Enojo, agresión Irritabilidad Excesiva territorialidad Comportamiento opositorista

Modificado de Koziol *et al*, 2013.

### Trastornos de ansiedad

En pacientes con degeneración cerebelosa aislada, los trastornos de ansiedad son infrecuentes, presentándose en cerca del 8% de ellos, con menor frecuencia que en aquellos pacientes con síndrome cerebeloso e involucro de núcleos de la base (Liszewski, 2004). En una serie de pacientes con SCA 3, se encontró una mayor puntuación en la subescala de ansiedad y depresión hospitalaria ( $7.1 \pm 2.7$  SCA 3 vs  $4.7 \pm 2.6$  controles,  $p=0.01$ ) (Kawai, 2004). En la serie de pacientes con SCA 2 estudiada por Reynaldo-Armiñán (2002), se describe una prevalencia de trastorno adaptativo mixto con ansiedad y depresión en el 11.33% de esa población.

### Trastornos psicóticos

A pesar de que puede presentarse como una manifestación de hipermetría en el síndrome cerebeloso (*vide infra*), la psicosis en pacientes con SCA es un síndrome poco descrito. En la serie de Liszewski (2004), la prevalencia de psicosis en pacientes con degeneración cerebelosa aislada fue cerca del 1%, en comparación con aquellos con degeneración cerebelosa con involucro de núcleos de la base, en quienes fue cer-

cana al 20%. Se han descrito casos de psicosis en pacientes con SCA 10 (Wexler, 2011), SCA 7 (Benton, 1998) y SCA 2 (Rottnek, 2008), incluyendo a una familia con SCA 2 (Chen, 2012).

### Fisiopatología

En algunas SCAs; la mutación es un transcrito de expansión de repetidos CAG que codifica una cadena de poliglutamina; en otras es una mutación o delección puntual, y en muchas otras únicamente se ha descrito el *locus* involucrado.

La edad de inicio y manifestaciones clínicas de este grupo de enfermedades son heterogéneas tabla 1, ya que el proceso de neurodegeneración puede incluir (además del cerebelo) otras estructuras del sistema nervioso. Esto ocurre también con respecto a las manifestaciones neuropsiquiátricas, que pueden incluso presentarse desde el inicio de la enfermedad.

### Fisiopatología de las manifestaciones neuropsiquiátricas

Schmahman y Sherman 1998; describieron el “síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo”, documentado en 20 pacientes con patología limitada al cerebelo, caracterizado por:

1. Alteraciones en funciones ejecutivas (planeación, cambio de tarea, fluencia verbal, razonamiento abstracto, memoria de trabajo).
2. Desorganización visoespacial y alteración en memoria visoespacial.
3. Cambios de personalidad caracterizados por afecto aplanado o roto y comportamiento desinhibido, inapropiado o *errático*.
4. Dificultad en interpretar y producir secuencias lógicas
5. Disprosodia incluyendo dificultad en el lenguaje, anomia leve y agramatismo.

Estos hallazgos, llevaron a la formulación de la teoría de disimetría del pensamiento, en la cual el cerebelo regula la velocidad, capacidad, consistencia y adecuación de los procesos mentales, emocionales o cognitivos; existiendo por tanto alteraciones por hipometría o hipermetría en distintas esferas de los mismos (tabla 2) (Koziol, *et al* 2013). Además, de acuerdo a la topografía de las distintas lesiones estudiadas por Schmahmann y sus manifestaciones clínicas, fue posible establecer una organización funcional anteroposterior; en la que el lóbulo cerebeloso anterior tiene una función sensitivo motora y el neocerebelo (*vermis* y hemisferios) una función cognitiva y afectiva; así como una organización medio-lateral en la que el *vermis* y el núcleo del

fastigio tienen un papel principal en la regulación autonómica, del afecto y la memoria con relevancia emocional; y los hemisferios cerebelosos y el núcleo dentado son responsables de las funciones ejecutivas, visuoespaciales, lingüísticas, de aprendizaje y memoria (Schmahmann, 2004).

En las SCAs, debemos considerar que a pesar de muchas de las alteraciones cognitivas pueden atribuirse a la degeneración cerebelosa, en algunos tipos de SCA se presenta degeneración extracerebelosa; involucrando núcleos de la base, tallo cerebral, tálamo, regiones corticales y subcorticales de los lóbulos frontal, parietal, temporal, occipital y límbico, que clínicamente se hacen evidentes como alteraciones en movimientos oculares, trastornos del movimiento y epilepsia, además de deterioro cognitivo.

## OBJETIVOS

Describir prevalencia y características de alteraciones cognitivas; y trastornos neuropsiquiátricos en pacientes mexicanos con SCA. Asimismo, analizar la diferencia entre alteraciones cognitivas y trastornos neuropsiquiátricos de acuerdo a los diferentes subtipos de SCA en población mexicana.

Las SCAs son un grupo de enfermedades de muy baja prevalencia, cuya fisiopatología sigue en estudio, incluso, algunos subtipos de SCA se han descrito únicamente en personas de ascendencia mexicana, por lo que, es de gran importancia profundizar el estudio de ellos en nuestra población.

Hasta el momento no existe ningún estudio de manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas en SCA en población mexicana y estudios en la literatura internacional son los que describen a detalle las características de las alteraciones cognitivas y las manifestaciones neuropsiquiátricas de estos pacientes. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía recibe pacientes referidos de diversas entidades para estudio de ataxias neurodegenerativas, por lo que es un centro idóneo para su caracterización.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, observacional, descriptivo, analítico, en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, con diagnóstico de SCA.

### Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos mayores de 15 años de edad, que cuenten con estudio genético.

### Criterios de exclusión

Registros de pacientes con información deficiente para completar el instrumento de datos. Se incluirán a todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez con diagnóstico de SCA que cuenten con estudio genético.

La recolección de datos se realizó mediante un cuestionario estructurado incluyendo datos demográficos, antecedentes heredo-familiares de la enfermedad, edad de inicio del padecimiento, tiempo de evolución del padecimiento, diagnóstico molecular de SCA y tratamiento.

Se registró el signo de presentación de la enfermedad, documentaron signos extracerebelosos de acuerdo a lo asentado en notas clínicas y en evaluaciones complementarias (*i.e.* neuro-oftalmología). Se registró la estadificación de la enfermedad mediante registro de la escala para la valoración y calificación de la ataxia (SARA), este instrumento desarrollado por Schmitz-Hübisch, *et al*, valora en un nivel semicuantitativo la ataxia cerebelosa de acuerdo al grado de discapacidad que produce.

Se recabaron diagnósticos neuropsiquiátricos registrados en el expediente clínico, y resultados de las valoraciones neuropsicológicas, incluyendo mini-examen mental de Folstein (MMSE), COGNISTAT y escala intelectual de Weschler para adultos (WAIS).

Se recabaron hallazgos en estudios de imagen (resonancia magnética de encéfalo) y neurofisiología.

### Genética

El diagnóstico molecular fue realizado por el servicio de neurogenética de este Instituto, mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y electroforesis en gel de poliacrílamida.

### Variables

Se enlistan las variables independientes y dependientes en las tablas 3 y 4.

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS v 20 (IBM Corp.); empleando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables demográficas. Comparando variables nominales con Chi cuadrada de Pearson y prueba de Fisher. Para comparación de 3 ó más grupos (tipo de SCA respecto a las diferentes variables cognitivas y trastornos neuropsiquiátricos) además de la ANOVA. Se empleó correlación de Spearman para

determinar la asociación entre severidad de ataxia y resultado en las distintas escalas cognitivas y neuropsiquiátricas.

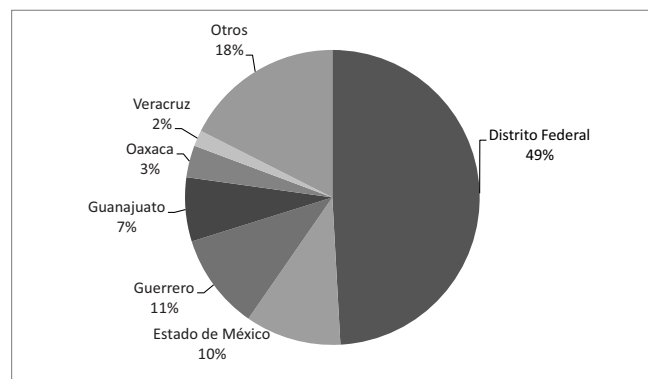
**Tabla 3.** Variables independientes.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa discreta	Historia clínica
Sexo	Nominal dicotómica	Historia clínica
Escolaridad	Cuantitativa discreta	Historia clínica
Tipo de SCA	Nominal	PCR
SARA	Cuantitativa discreta	Puntuación obtenida en escala SARA
Epilepsia	Nominal	Notas médicas
Síndrome piramidal	Nominal	Notas médicas
Síndrome extrapiramidal	Nominal	Notas médicas
Corea/discinesias	Nominal	Notas médicas
Atrofia macular	Nominal	Notas médicas, evaluación neurooftalmológica
Trastornos del movimiento ocular	Nominal	Notas médicas, evaluación neurooftalmológica
Disfagia	Nominal	Notas médicas
Alteración en control de esfínteres	Nominal	Notas médicas

**Tabla 4.** Variables dependientes.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Diagnóstico neuropsiquiátrico	Nominal	Diagnóstico neuropsiquiátrico
Orientación	Cuantitativa continua	Ítem de orientación COGNISTAT
Atención	Cuantitativa continua	Ítem de orientación COGNISTAT
Comprensión	Cuantitativa continua	Ítem de orientación COGNISTAT
Repetición	Cuantitativa continua	Ítem de orientación COGNISTAT
Nominación	Cuantitativa continua	Ítem de orientación COGNISTAT
Habilidades constructurales	Cuantitativa continua	Ítem de orientación COGNISTAT
Memoria	Cuantitativa continua	Ítem de orientación COGNISTAT
Cálculo	Cuantitativa continua	Ítem de cálculo COGNISTAT
Analogías	Cuantitativa continua	Ítem de analogías COGNISTAT
Juicio	Cuantitativa continua	Ítem de juicio COGNISTAT
Coficiente intelectual verbal	Cuantitativa continua	WAIS
Coficiente intelectual ejecución	Cuantitativa continua	WAIS
Coficiente intelectual global	Cuantitativa continua	WAIS
MMSE	Cuantitativa continua	Puntuación MMSE

**Gráfico 1.** Distribución de la muestra de acuerdo a la entidad de origen.



*Consideraciones éticas*

A los pacientes, les fueron realizados los estudios necesarios para llegar al diagnóstico de SCA, no se realizó ningún estudio o evaluación adicional. La información se obtuvo de registros clínicos de cada paciente, preservando la confidencialidad de su información personal.

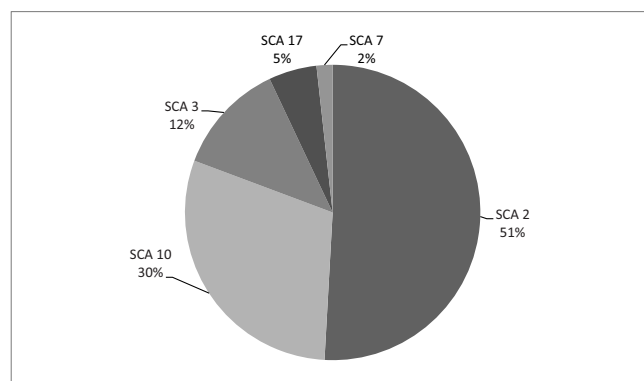
**RESULTADOS**

*Características demográficas*

Se analizaron 57 registros de pacientes, 35 (65%) de género femenino, con mediana de edad de inicio de 29 años (rango 18 a 34). De ellos 55 (96%) con lateralidad manual diestra, el resto con lateralidad manual siniestra. En 51 (89%) de los pacientes se identificaron antecedentes heredofamiliares de la misma patología. La entidad principal de origen fue el Distrito Federal (México), con 28 pacientes (49%), gráfica 1.

El subtipo de SCA más frecuente fue el 2, seguido del 10 (gráfica 2). Se describen las características demográficas por subtipo de SCA en la tabla 5. En la tabla 6 se describe la entidad de origen de los pacientes por subtipo de SCA.

**Gráfico 2.** Distribución de la muestra por subtipo de SCA.



**Tabla 5.** Características demográficas por subtipo de SCA.

	SCA 2 (N=29)	SCA 10 (N=17)	SCA 3 (N=7)	SCA 17 (N=3)	SCA 7 (N=1)
<b>Género femenino*</b>	19(66%)	10(59%)	2(29%)	0(0%)	1(100%)
<b>Lateralidad manual diestra</b>	27(93%)	17(100%)	7(100%)	3(100%)	1(100%)
<b>Heredo familiares positivos*</b>	25(86%)	16(94%)	7(100%)	2(66%)	1(100%)
<b>Edad de inicio (años)**</b>	26(17-32)	30(18-38)	31(29-39)	30(20-49)	31

\* N(%), \*\*Mediana (25-75%)

La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes en la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología fue de 11 años (rango de 0 a 30) del inicio de la enfermedad.

*Manifestaciones clínicas y estudios paraclínicos*

En todos los casos fue de ataxia. Las manifestaciones extracerebelosas estuvieron en relación al subtipo de SCA, como se muestra en la tabla 7. No se encontró diferencia estadística-significativa en la puntuación en escala SARA por subtipo de SCA.

Dentro de los pacientes con polineuropatía, el hallazgo neurofisiológico más frecuente en los estudios de neuroconducción (realizado en 32 de los 57 pacientes) fue un involucro sensitivo-motor de tipo desmielinizante (N=10, 31%), seguido de un involucro sensitivo puro de tipo axonal (N=5, 16%).

**Tabla 6.** Distribución por entidad de origen de acuerdo a subtipo de SCA.

	SCA 2 (N=29)	SCA 10 (N=17)	SCA 3 (N=7)	SCA 17 (N=3)	SCA 7 (N=1)
<b>Distrito Federal</b>	14	11	2	1	0
<b>Estado de México</b>	6	0	0	0	0
<b>Guerrero</b>	2	1	3	0	0
<b>Guanajuato</b>	2	1	0	1	0
<b>Oaxaca</b>	2	0	0	0	0
<b>Veracruz</b>	0	0	0	0	1
<b>Otros*</b>	3	4	2	1	0

\*Otros: Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Puebla, San Luis Potosí, Tamaulipas, Zacatecas

**Tabla 7.** Manifestaciones extracerebelosas de acuerdo a subtipo de SCA.

	SCA 2 (N=29)	SCA 10 (N=17)	SCA 3 (N=7)	SCA 17 (N=3)	SCA 7 (N=1)
<b>Epilepsia</b>	0	8	0	1	0
<b>Síndrome piramidal</b>	4	0	1	0	1
<b>Síndrome rígido-acinético</b>	5	0	0	0	0
<b>Corea/discinesias</b>	1	1	0	0	0
<b>Atrofia macular</b>	0	0	0	0	1
<b>Trastornos del movimiento ocular</b>					
Sacadas lentas	7	0	0	0	0
Oftalmoparesia	9	1	1	0	1
Nistagmo en downbeat	0	1	0	0	0
Flutter ocular	1	0	0	0	0
<b>Disfagia</b>	5	0	3	0	0
<b>Alteración en control de esfínteres</b>	2	0	0	0	0

En cuarenta y uno (72%) de los registros revisados se encontró reporte de resonancia magnética de encéfalo de los pacientes. De ellos, en 13 (32%) se reportó únicamente atrofia cerebelosa, en 17(41%) atrofia cerebelosa y de tallo cerebral, en 7 (17%) atrofia cerebelosa y corticosubcortical y en 3 (7%) se reportó atrofia cerebelosa, de tallo cerebral y cortico-subcortical. En uno de los casos se observó una zona de encefalomalasia secundaria a infarto venoso previo.

No se encontró diferencia significativa en los hallazgos de imagen por subtipo de SCA.

*Manifestaciones neuropsiquiátricas*

Del total de la muestra, en 40 (70%) de los pacientes se reportaron manifestaciones neuropsiquiátricas durante su seguimiento. La psicopatología más frecuente fue trastorno depresivo mayor y trastorno neurocognitivo (39% para ambas tabla 8), sin encontrar relación estadísticamente significativa entre ambos. Dos pacientes con SCA 10 presentaron un trastorno psicótico, sin encontrarse relación con la presencia de epilepsia o alguna otra manifestación extracerebelosa. Uno de los pacientes con SCA 10 desarrolló *delirium postictal*.

En cuatro (7%) de los pacientes se describió irritabilidad como único síntoma (dos pacientes con SCA 10 y dos con SCA 2). En uno de los pacientes con SCA tipo 2 se describieron síntomas depresivos sin integrarse un trastorno depresivo mayor.

No se encontró relación entre las manifestaciones neuropsiquiátricas y edad de inicio, severidad de la ataxia (por escala SARA), manifestaciones extracerebelosas o hallazgos en estudios de imagen.

*Deterioro cognitivo*

En 22 (39%) de los pacientes se objetivó algún grado de deterioro cognitivo, siendo más frecuente en los subtipos de SCA 10 (N=8, 47%) y 2 (N=13, 45%), sin una diferencia estadísticamente significativa (tabla 8).

A 26 (46%) pacientes de la muestra se les realizó una valoración cognitiva. El instrumento más utilizado fue el MMSE, realizado en 14 de los pacientes, con una mediana de 28 (27-30 [25-75%]), sin encontrarse diferencia estadística entre los grupos tabla 9. No se encontró correlación entre el grado de severidad de la ataxia (SARA) y la puntuación MMSE.

Seis de los pacientes contaban con evaluación neuropsicológica mediante WAIS, todos con diagnóstico de SCA 2, con medianas de 79 (71-87[25-75%]),

83 (80-86[25-75%]) y 75 (69-80[25-75%]), para los coeficientes intelectuales verbal, de ejecución y total, respectivamente. La evaluación fue realizada a una mediana de 7.5 (3.5-10[25-75%]) años de evolución de la enfermedad.

A doce de los pacientes se les realizó evaluación neuropsicológica mediante COGNISTAT, diez de ellos con diagnóstico de SCA 10, uno con diagnóstico de SCA 2, uno con diagnóstico de SCA 3 y uno con diagnóstico de SCA 17, encontrando afectación principalmente en atención para todos los subtipos de SCA. Otros dominios afectados fueron memoria y cálculo tabla 10. La evaluación fue realizada a una mediana de 10 (6-16.5[25-75%]) años de evolución de la enfermedad.

**Tabla 8.** Manifestaciones neuropsiquiátricas de acuerdo a subtipo de SCA.

	SCA 2 (N=29)	SCA 10 (N=17)	SCA 3 (N=7)	SCA 17 (N=3)	SCA 7 (N=1)	Total (N=57)
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Irritabilidad	2(7%)	4(24%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(11%)
Agresividad	1(3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2%)
Trastorno depresivo	10(34%)	7(41%)	3(43%)	1(33%)	1(100%)	22(39%)
Trastorno psicótico	0(0%)	2(12%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(4%)
Delirium (postictal)	0(0%)	1(6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2%)
Trastorno de control de impulsos	0(0%)	1(6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2%)
Trastorno de ansiedad	1(3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2%)
Trastorno neurocognitivo	13(45%)	8(47%)	0(0%)	1(33%)	0(0%)	22(39%)

**Tabla 9.** Puntuación MMSE por subtipo de SCA.

	SCA 2 (N=6/29)	SCA 10 (N=4/17)	SCA 3 (N=2/7)	SCA 17 (N=1/3)	SCA 7 (N=1/1)
	Mediana (25-75%)	Mediana (25-75%)	Mediana (25-75%)	Mediana (25-75%)	Mediana (25-75%)
MMSE	28(27-29)	24(29-29)	30(30-30)	25(25-25)	30(30-30)

**Tabla 10.** Puntuación en ítems de prueba COGNISTAT por subtipo de SCA.

	SCA 2 (N=1/29)	SCA 10 (N=9/17)	SCA 3 (N=1/7)	SCA 17 (N=1/3)
	Mediana (25-75%)	Mediana (25-75%)	Mediana (25-75%)	Mediana (25-75%)
Orientación	12	11(9-12)	11	
Atención	4*	3(3-4)**	3**	2***
Comprensión	6	6(5-6)	6	
Repetición	12	11(10-12)	12	
Nominación	6	7(7-8)	8	
Construcción	0***	4(4-6)	4	
Memoria	7*	8(4-12)	11	
Cálculo	2*	3(1-4)	4	
Analogías	2***	6(6-8)	4	
Juicio	5	5(4-6)	6	3

\* Alteración en grado menor, \*\* alteración en grado moderado, \*\*\* alteración en grado severo.

## DISCUSIÓN

En este estudio se describen características registradas en las valoraciones a lo largo del seguimiento de pacientes con diagnóstico de SCA. Encontramos

una distribución por subtipo de SCA similar a lo descrito por Alonso (2007), siendo el subtipo más frecuente el de SCA 2, con características clínicas por subtipo de SCA son similares a lo reportado en la literatura internacional.

Encontramos una alta frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas (70%), principalmente para síndromes depresivos y síntomas afectivos. No se encontró una relación entre la severidad de la ataxia y presencia de trastornos depresivos como lo reportado por otros autores (Schmitz-Hübsch, 2011); sin embargo, esto pudiera ser debido a la temporalidad distinta de la aplicación de escalas para severidad de la ataxia y el diagnóstico del trastorno afectivo.

La presencia de trastorno psicótico en pacientes con SCA 10, sin relación a epilepsia, sugiere que este síndrome neuropsiquiátrico puede ser parte de las características distintivas de este tipo de SCA, considerando que ya ha sido reportado por Wexler, *et al* (2011) como manifestación inicial en este tipo de SCA; así mismo, también los rasgos clínicos dentro del espectro de psicosis, como agresividad, por Rasmussen, *et al* (2001) en SCA 10.

Los pacientes con SCA 2 y 10 presentaron más deterioro cognitivo que otros tipos de SCA, sin encontrarse relación entre el deterioro cognitivo y el grado de severidad de la ataxia, sugiriendo esto último que el deterioro cognitivo pudiera ser explicado por neurodegeneración de estructuras extracerebelosas, más que atribuirse al síndrome cognitivo-afectivo descrito por Schmammann (1998).

Las características del deterioro cognitivo encontradas en esta muestra son similares a lo descrito por otros autores (Klinke, 2010) involucrando atención y funciones ejecutivas, además de cálculo. Debido a la pequeña proporción de pacientes a los que se les realizó una evaluación neuropsicológica extensa, no se puede dar peso a las diferencias por subtipo de SCA.

El amplio rango de tiempo de seguimiento de los pacientes fue otra de las limitantes de este estudio, así como que no se conocen los criterios clínicos usados en cada caso para realizar los diagnósticos neuropsiquiátricos.

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes en pacientes con SCA en población mexicana; así como, el deterioro cognitivo. Éstas pueden estar en relación a la neurodegeneración cerebelosa, pero también en relación al grado variable de involucro de estructuras extracerebelosas en los diferentes tipos de SCA.

Dentro de las perspectivas de este estudio se

encuentra el realizar una evaluación de pacientes con SCA con instrumentos sensibles a los síndromes y signos neuropsiquiátricos identificados; así como, estudios que valoran el deterioro cognitivo en forma prospectiva y permitan correlacionarlo con la progresión de la enfermedad.

El considerar las manifestaciones neuropsiquiátricas como parte del cuadro clínico de SCA puede ayudar a la detección premotora de los afectados y su detección y tratamiento oportuno pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord* 2007; May 15;22(7):1050-3.
- Benton CS, de Silva R, Rutledge SL, Bohlega S, Ashizawa T, Zoghbi HY. Molecular and clinical studies in SCA-7 define a broad clinical spectrum and the infantile phenotype. *Neurol* 1998;51:1081-6.
- Bürk K, Globas C, Bösch S, Klockgether T, Zühlke C, Daum I, et al. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2 and 3. *J Neurol* 2003 Feb;250(2):207-11.
- Chen KH, Lin CH, Wu RM. Psychotic-affective symptoms and multiple system atrophy expand phenotypes of spinocerebellar ataxia type 2. *BMJ Case Rep* 2012 Mar 20;2012. pii: bcr1020115061. doi: 10.1136/bcr.10.2011.5061.
- Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Sobue G. Cognitive impairment in spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol* 2009;61(5):257-68.
- Kawai Y, Takeda A, Abe Y, Washimi Y, Tanaka F, Sobue G. Cognitive impairments in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2004;61:1757-60.
- Klinke I, Minnerop M, Schmitz-Hübsch T, Hendriks M, Klockgether T, Wüllner U, et al. Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum* 2010 Sep;9(3):433-42.
- Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of Spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 2011;89:121-30.
- Kozioł LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, et al. Consensus Paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 2013; doi:10.1007/s12311-013-0511-x.
- Liszewski CM, O'Hearn E, Leroi I, Gourley L, Ross Ca, Margolis RL. Cognitive impairment and psychiatric symptoms in 133 patients with diseases associated with cerebellar degeneration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(1):109-12.
- Mascalchi M. Spinocerebellar ataxias. *Neurol Sci* 2008; 29:S311-S3.
- Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L, Yescas P, Ochoa A, Ashizawa T, Alonso E. Clinic al and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2001; 50:234-9.
- Reynaldo-Armiñán RD, Reynaldo-Hernández R, Paneque-Herrera M, Prieto-Avila L, Pérez- Ruiz E. Trastornos mentales en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2 cubana. *Rev Neurol* 2002 Nov 1-15;35(9):818-21.
- Rottnek M, Riggio S, Byne W, Sano M, Margolis RL, Walker RH. Schizophrenia in a patient with spinocerebellar ataxia 2: coincidence of two disorders or a neurodegenerative disease presenting with psychosis? *Am J Psychiatry* 2008 Aug;165(8):964-7.
- Schiffer RB. Depression in neurological practice: diagnosis, treatment, implications. *Semin Neurol* 2009 Jul;29(3):220-33.
- Schmahman JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121:561-79.
- Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16:367-78.
- Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum-insights from the clinic. *Cerebellum* 2007;6(3):254-67.
- Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Tezenas du Montcel S, Giunti P, Labrum R, Dürr A, et al. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord* 2011; Apr;26(5):870-6.
- Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurol* 2006;66:1717-20.

---

ARTÍCULO SIN CONFLICTO  
DE INTERÉS

---