

Ataxias congénitas no progresivas

J. Eiris-Puñal, C. Gómez-Lado, M. Castro-Gago

NON-PROGRESSIVE CONGENITAL ATAXIAS

Summary. Introduction. *Non-progressive congenital ataxias (NPCA) constitute a heterogeneous group of processes linked to diverse aetiological factors that can be either environmentally or genetically determined. The signs of cerebellar compromise, which are preceded by unspecific signs such as early hypotonia, difficulty in sucking or chewing or retarded motor acquisition, become apparent with development or may remain absent when the disorder is very severe. Development. NPCA can be accompanied by a number of pathologies and their diagnosis can be made easier by the concurrence of symptoms or signs of extra-cerebellar involvement, such as dysmorphic features or abnormalities affecting the skin, heart, bones, blood, eyes or other areas of the central or peripheral nervous system. Neuroimaging usually reveals vermian hypoplasia and/or hypoplasia of the cerebellar hemispheres, but can be normal in certain situations. The article includes a review of the NPCA following the classification proposed by Steinlin in 1998. Conclusions. The difficulties inherent in diagnosing these processes makes it necessary to deploy a wide range of complementary examinations, especially metabolic tests, before a generic diagnosis of NPCA can be established. Although the progress made in molecular genetics has made it possible to categorise NPCA better, both their causation and their hereditary or sporadic nature remain unknown in about 50% of cases. [REV NEUROL 2006; 43: 621-9]*

Key words. *Cerebellar atrophy. Cerebellar hypoplasia. Cerebellar syndrome. Non-progressive congenital ataxias.*

INTRODUCCIÓN

Las ataxias congénitas no progresivas (ACNP) conforman un grupo heterogéneo de procesos etiológicamente diversos. Representan aproximadamente el 10% de las encefalopatías estáticas en la infancia y tienen una prevalencia de 0,13/1.000 en edades comprendidas entre los 6 y los 22 años; se apunta una causa perinatal en el 4%, prenatal en el 45% e inclasificable o de etiología desconocida en el 51% restante [1].

La madurez histológica y funcional del cerebelo difiere de la del resto del encéfalo. Hasta el año de edad no se completa la migración de la capa granular externa y han de pasar varios años hasta que culminen la mielinización del neocerebelo y sus conexiones frontales y frontotemporales. Este desarrollo retrasado implica una mayor vulnerabilidad del cerebelo a toxas tóxicas, víricas o factores biológicos adversos, especialmente durante el período tardío de la gestación.

Las adquisiciones funcionales cerebelosas están supeditadas al proceso de desarrollo arquitectónico de sus diferentes estructuras. La repercusión clínica depende de la edad y las manifestaciones típicas como ataxia truncal o dismetría siguen a signos inespecíficos como hipotonía precoz, dificultades para la succión o masticación o retraso motriz y pueden no ser evidentes hasta el final del primer año o mucho tiempo después. Evolutivamente, pueden mejorar con la maduración motriz o, por el contrario, hacerse más evidentes ante las demandas crecientes de coordinación [2]. En casos muy graves, los signos cerebelosos serán imperceptibles al quedar enmascarados por una progresión motriz nula o muy afectada. De particular importancia, y elemento clave del pronóstico evolutivo, es la alteración cog-

nitiva habitualmente observada en niños con ACNP, la cual ilustra el papel del cerebelo en el desarrollo del lenguaje y en funciones ejecutivas como la atención, la planificación o la memoria de trabajo [3].

Son múltiples los procesos que cursan con ACNP. En algunos, los signos de afectación cerebelosa, con o sin correlato neurorradiológico sugestivo, constituyen la única manifestación. En otros, la ACNP se enmarca dentro de procesos distintivos cuyos signos asociados son clave para la orientación diagnóstica. La naturaleza no progresiva no siempre es fácil de dilucidar y, en ausencia de un diagnóstico específico, ha de establecerse durante el control evolutivo. Los avances genéticos moleculares permiten cada vez más una aproximación diagnóstica correcta a muchas entidades con ACNP.

Si seguimos a Steinlin [2], se adopta para su revisión la clasificación de las ACNP que a continuación se detalla.

ACNP PURAS

Incluyen procesos que muestran síntomas relacionados con la disfunción cerebelosa en los que no concurren otros signos como alteraciones oculares, auditivas o rasgos dismórficos.

ACNP con/sin hipoplasia cerebelosa

Representa probablemente la forma más frecuente de ACNP. Se han descrito casos esporádicos y familiares que siguen un patrón hereditario autosómico recesivo (AR), autosómico dominante (AD) o ligado a X. Algunas series han sustentado la existencia de formas familiares con clínica similar y hallazgos discordantes en neuroimagen; mostraban un espectro que variaba desde la normalidad hasta diferentes grados de afectación infratentorial. Si bien no puede establecerse una correlación buena entre la afectación clínica y la gravedad de la malformación en neuroimagen, en general la afectación del vermis anterior acontece en las formas leves mientras que las más graves se asocian a afectación mixta de la totalidad del vermis y del neocerebelo, sin encontrarse afectación hemisférica exclusiva [2,4]. Algunos casos de hipoplasia cerebelosa pueden ser asintomáticos.

Aceptado tras revisión externa: 22.03.06.

Servicio de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña. España.

Correspondencia: Dr. Jesús Eiris Puñal. Servicio de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Choupana, s/n. E-15706 Santiago de Compostela (A Coruña). E-mail: eirisjm@wanadoo.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ACNP de las que se desconocen su etiología y su carácter hereditario o esporádico

Representan hasta el 51% de la amplia serie de ACNP puras aportadas por Esscher et al [1]. La posibilidad de que diversas noxas como fármacos, radiaciones o infecciones víricas puedan condicionar depleción de células de la capa granular, indistinguibles de las que pueden asociarse a procesos genéticamente determinados, hace muy difícil o imposible la catalogación correcta de casos esporádicos. En la serie de Steinlin, con 34 casos de ACNP [4], únicamente se identificó un proceso hereditario en tres pares de hermanos. Las manifestaciones clínicas, indistinguibles de las presentes en los casos AR, incluyeron una hipotonía marcada y retraso en hitos motrices seguidos de un retraso en el lenguaje y disartria, con distonía o afectación piramidal en casos aislados. La afectación cognitiva, con un coeficiente intelectual entre 20 y 90, condiciona en gran medida el pronóstico. La neuroimagen mostró grados variables de hipoplasia cerebelosa en menos del 50% de los casos y su grado no fue predictivo de la gravedad de la ataxia, del desarrollo cognitivo o de la asociación eventual a convulsiones [4].

ACNP con herencia AR

Degeneración primaria de la capa granular. Descrita por Norman en 1940 [5], es posiblemente la forma más frecuente en este grupo. Parece agrupar a procesos clínicos y radiológicamente heterogéneos; puede existir hipoplasia granular en ausencia de hallazgos patológicos en la resonancia magnética (RM) cerebral [1,2]. Cursa con hipotonía, ataxia no progresiva, retraso de lenguaje y disartria, estrabismo y retraso mental. Existe una pérdida difusa de células de la capa granular y, adicionalmente, pueden coexistir una pérdida leve o heterotopias de células de Purkinje entre la capa granular y molecular; es en este último nivel donde adoptan la apariencia de cuerpos asteroides o alteraciones dendríticas *cactus-like* [6].

Si seguimos la sistemática de exposición, no cabría la inclusión de los trastornos congénitos de la glicosilación tipo Ia (CDG-Ia) en este epígrafe, dado que aunque sigue el patrón de una ACNP, no siempre representa una ACNP pura y puede asociarse a rasgos dismórficos y manifestaciones sistémicas como edema progresivo, miocardiopatía hipertrófica, hepatoesplenomegalia o hipoalbuminemia. En relación con una deficiencia en fosfomanomutasa secundaria a mutaciones en el gen *PMM2* en 16p13, su consideración aquí se justifica, sin embargo, por haberse sugerido que la CDG-Ia y la degeneración primaria de la capa granular de Norman pueden ser en realidad una misma entidad, al demostrar en hermanos de pacientes diagnosticados de este proceso, basándose en hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos característicos, una deficiencia de fosfomanomutasa [7]. Algunos estudios histopatológicos de casos con CDG-Ia con demostración enzimática y molecular han mostrado hallazgos concordantes con los referidos por Norman [8,9].

Sin descartar la posibilidad de que bajo la denominación de enfermedad de Norman puedan incluirse procesos etiológicamente diferentes con hallazgos clínicos e histopatológicos similares, su formulación sólo podría sustentarse sobre bases histopatológicas y tras cribado de una CDG-Ia.

Síndrome de desequilibrio. Proceso AR descrito por Hagberg en niños escandinavos [10] y posteriormente en miembros de una comunidad hutterita en Norteamérica [11,12]. A un estadio de hipotonía e inactividad siguen logros motores pequeños, entre

ellos un gateo peculiar entre los 3-7 años de edad y, posteriormente, una fase de bipedestación caracterizada por una gran afectación del equilibrio, con escasa reacción y defensa ante la caída. Cuando se adquiere, la marcha autónoma es siempre muy tardía. La afectación del lenguaje es grave, con independencia de la coexistencia común (75% de los casos) de retraso mental o autismo. Se han descrito alteraciones en la fosa posterior, en especial anomalías vermianas.

Recientemente se han evidenciado deleciones en el gen codificante del VLDLR (*very low density lipoprotein receptor*), en el cromosoma 9p24, como responsables del síndrome de desequilibrio en la población hutterita. El VLDLR constituye un integrante del sistema de vehiculización de la reelina, implicado, por tanto, en la migración neuroblástica cerebral y cerebelosa. Este hecho explicaría la alteración migracional (paquígiria) observada en estos pacientes. Se ha propuesto la denominación de VLDLR-CH (hipoplasia cerebelosa asociada al receptor VLDLR) para referirse a dicha entidad, que representa el primer proceso malformativo en que se implica a un receptor de las lipoproteínas [13].

ACNP con herencia AD

Menos frecuentes que las formas AR, su afectación motriz y cognitiva suele ser más leve. No cursan con espasticidad y en la mitad de los casos se presenta nistagmo. La RM cerebral muestra grados variables de hipoplasia vermiana y no existe constancia de estudios histopatológicos.

Recientemente, se ha descrito a una familia con 25 miembros correspondientes a cuatro generaciones afectadas por un grado variable de ataxia, afectación cognitiva, disartria, dismetría, disidiadocinesia, nistagmo, movimientos distónicos e hipoplasia cerebelosa. Esta última estaba ausente en algunos casos; no existía correlación entre el grado de hipoplasia y las manifestaciones clínicas. Genéticamente existe ligamiento con el cromosoma 3p; se observa solapamiento con el *locus* SCA15 [14], hecho observado también en dos familias japonesas con un fenotipo similar –aunque no idéntico– al de la SCA15, localizado en 3p26.1-25.3 [15]. Esto sugiere que los tres procesos son alélicos.

ACNP con herencia recesiva ligada al cromosoma X

Young et al [16] propusieron este tipo de herencia en tres varones (dos hermanos y un medio hermano) con ataxia grave, nistagmo, retraso de lenguaje y retraso mental moderado con una RM cerebral normal o con hipoplasia cerebelosa global marcada. Illarioshkin et al [17] observaron ligamiento con la región Xp11.21-q24 en una fratría rusa con un cuadro cerebeloso superponible salvo por la ausencia de retraso mental y la asociación de oftalmoplejía. Bertini et al [18] refirieron un cuadro similar en dos hermanos varones correspondientes a dos generaciones en los que la afectación ocular se manifestaba por limitación en la mirada vertical y lentitud de los movimientos oculares conjugados. El estudio genético confirmó el ligamiento con Xp11.21-24, lo que permitió acotar el *locus* génico. Uno de los casos, con normalidad de la RM cerebral a los 2 años de edad –en presencia de una clínica cerebelosa inequívoca de instauración precoz– mostró atrofia pancerebelosa en una nueva RM cerebral a los 3 años. Este hallazgo, que inicialmente sugeriría un proceso neurodegenerativo, acontece en coincidencia cronológica con la progresión y no regresión de adquisiciones motrices e ilustra la posibilidad de que la atrofia cerebelosa pueda ser

consecuencia de un trastorno genético que afecta a los estadios finales del desarrollo del cerebelo.

ACNP puras con otras malformaciones de fosa posterior, no hereditarias

Síndrome de Dandy-Walker

Genéticamente heterogéneo, asocia una fosa posterior dilatada con la elevación de la tienda del cerebelo, la hipoagenesia vermiana y la dilatación quística del cuarto ventrículo. El término 'variante de Dandy-Walker' alude a un vermis habitualmente menos hipoplásico, a un agrandamiento menor de la fosa posterior, un tronco encefálico no comprimido y permeabilidad de uno de los forámenes de salida del cuarto ventrículo [19]. La megacisterna magna puede distinguirse por presentar un vermis normal o mínimamente hipoplásico. La imprecisión de límites ha conducido a la denominación hecha por Barkovich de 'complejo Dandy-Walker' [20]. El pronóstico parece más relacionado con las anomalías extracerebelosas, especialmente la hidrocefalia, la polimicrogiria, la hipoplasia de cuerpo caloso o el retraso mental. A pesar de la afectación cerebelosa, la ataxia puede estar ausente o ser mínima.

ACNP en relación con malformaciones supratentoriales

Se han documentado casos de ataxia con normalidad infratentorial y malformaciones supratentoriales, concretamente parietales, bien relacionados con lesiones parietales adquiridas en adultos [21] o parálisis cerebral atáxica [22] o con trastornos de la migración neuronal [23], en especial paquigiria parietooccipital [24]. En su fisiopatología se ha sugerido la involucración de las conexiones entre el área V y el núcleo ventrolateral del tálamo o de la vía parietotalamicocerebelosa [24].

SÍNDROMES CON ATAXIA COMO MANIFESTACIÓN PRINCIPAL

Son menos frecuentes que las ataxias congénitas puras. Gozan de características distintivas, tanto clínicas como radiológicas o en su patrón hereditario. La afectación cerebelosa puede obedecer a una alteración funcional o histopatológica sin anomalías en neuroimagen.

Síndromes que cursan con ataxia e hipoplasia/aplasia cerebelosa

Trastornos cerebelooculorrenales

Síndrome de Joubert. Define una entidad hereditaria AR que asocia unas manifestaciones clínicas y alteraciones estructurales infratentoriales características. Cursa con retraso psicomotor inicial y subsiguiente retraso mental, hiperpnea y/o apnea episódica, ataxia y apraxia oculomotora u otras anomalías en la motilidad ocular [25]. Las malformaciones cerebrales incluyen una combinación de hallazgos que se traducen en el 'signo del molar' identificable en los cortes axiales de RM cerebral y que incluye: fosa interpeduncular anormalmente profunda, engrosamiento o prominencia de los pedúnculos cerebelosos superiores con disposición perpendicular al tronco cerebral e hipoplasia o ausencia del vermis. Quisling et al aportaron una clasificación en la que se gradúan las alteraciones de la unión mesencéfalo-metencefálicas [26].

Clínicamente exhibe una amplia variabilidad inter e intrafamiliar, con diferente gravedad y combinación de manifestaciones, que incluyen apnea/hiperpnea episódica de desaparición

evolutiva, movimientos oculares anormales (apraxia oculomotora, nistagmo), protrusión lingual rítmica, meningoencefalocele occipital, polidactilia, nefronoptosis, displasia quística renal, coloboma coriorretiniano y retinopatía. Su heterogeneidad genética se traduce en varios *locus* descritos: 9q34.3 (JBTS1) [27], 11p11.2-q12.3 (CORS2 o JBTS2) [28,29] y 6q23 (JBTS3) [30]. Recientemente, se han descrito dos mutaciones en el gen *AHII* –codificador de la joubertina– en tres familias consanguíneas con síndrome de Joubert, en algún caso asociado a polimicrogiria [31] y también mutaciones en 2q13 (*NPHP1*), gen relacionado con la nefronoptosis juvenil aislada e implicado en casos de pacientes con síndrome de Joubert con nefronoptosis. Valente et al realizaron una aproximación fenotipo-genotipo que permite orientar el estudio genético y que apunta a una afectación cerebral exclusiva para JBTS1 (metencéfalo y unión mesencéfalo-metencefálica) y JBTS3 (metencéfalo, unión mesencéfalo-metencefálica y telencéfalo, preferentemente polimicrogiria) [32]. JBTS2 se asocia a afectación multiorgánica; se incluye patología retiniana, renal y hepática además de la participación del sistema nervioso central (SNC).

Los distintos síndromes oculoencefalohepatorrenales descritos [33,34] muestran un importante solapamiento clínico y radiológico con el síndrome de Joubert; todos ellos presentan el signo del molar (Tabla) [33].

Otros síndromes que cursan con ataxia e hipoplasia cerebelosa

Síndrome de Gillespie. Asocia aniridia parcial, ataxia relacionada con hipoplasia vermiana o cerebelosa global y retraso mental [35]. Predomina en el sexo femenino y su patrón hereditario no está bien esclarecido; se han comunicado casos AR o AD [2]. Se ha descrito un caso con la traslocación *de novo* t(X;11)(p22.32;p12) [36] y no se ha encontrado relación con el gen *PAX6*, responsable de una forma de aniridia AD [37].

Hipoplasia cerebelosa congénita con hipogonadismo hipogonadotrópico. Descrita por Abs et al en 1990 [38], asocia ataxia estática de larga evolución, una marcada hipoplasia cerebelosa y del vermis inferior, hipogonadismo hipogonadotrópico e hipoprolactinemia. El hallazgo en un caso posterior de hipomielinización cerebral y cerebelosa [39] sugiere la posibilidad de una nueva entidad.

Bajo el acrónimo D-CHRAMPS se describió un nuevo síndrome con hipoplasia cerebelosa, rasgos dismórficos, estatura corta, microcefalia, alopecia, retraso psicomotor, retinitis pigmentaria y amenorrea secundaria [40].

Hipoplasia cerebelosa AR con esclerosis endosteal. Desde la descripción original por Stöll et al en 1986, se han referido seis casos correspondientes a cuatro familias [41-44]. Asocia ACNP, retraso mental, microcefalia, estatura corta, estrabismo, nistagmo, hipo/anodoncia, luxación congénita de cadera y esclerosis ósea endosteal difusa (Fig. 1). En dos casos, uno de ellos aportado por nuestro grupo [56], coexiste leucoencefalopatía periventricular. Se presupone una herencia AR.

Hipoplasia cerebelosa congénita e hidrocefalia ligada a X. Descrita en tres hermanos varones, dos de ellos fallecidos en el período neonatal, con agenesia de cerebelo e hidrocefalia por estenosis de los agujeros de Luschka y Magendie [45]. Posteriormente se han referido otros casos con hallazgos similares y retraso mental [46]. La asociación de hidrocefalia e hipoplasia

Tabla. Características de los procesos en los que se ha demostrado la existencia del signo del molar.

	Joubert clásico	Joubert + ACL o distrofia retiniana	Dekaban-Arima	Senior-Löken	COACH/Gentile	Váradi-Papp	Joubert + (OFD VI)	Malta polimicrogiria
Signo del molar	+	+	+ ^b	+ ^b	+	+	+	+
Clínica relacionada con SM ^a	+	+	+ ^b	± ^b	+	+	+	+
Polidactilia postaxial	±	±	-	-	±	±	-	- ^c
Encefalocele	±	±	±	±	±	±	- ^c	+
Coloboma	±	±	±	±	±	±	- ^c	+
ACL o distrofia retiniana	-	+	+	+	-	-	-	+
Displasia quística renal	-	-	+	+	-	-	-	+
Nefronoptosis	-	-	-	+	-	-	-	-
Fibrosis hepática	-	-	-	-	+	-	-	-
Tumores linguales	-	-	-	-	-	+	-	-
Polidactilia mesoaxial	-	-	-	-	-	+	-	-
Polimicrogiria	-	-	±	-	-	-	+	-

^a Apnea/hiperapnea, apraxia oculomotora, hipotonía, ataxia y retraso mental (presentes en todos o casi todos los casos con SM); ^b Se requieren más estudios; ^c Casuística insuficiente para conclusiones. SM: signo del molar; ACL: amaurosis congénita de Leber; OFD VI: orofaciocdigital tipo VI.

cerebelosa en un caso con síndrome otopalatodigital tipo II, también ligado a X, sugiere que ambos procesos representen síndromes de genes contiguos [47].

Síndrome de Paine. Descrito por Paine en 1960 [48]. De herencia recesiva ligado a X, incluye retraso psicomotor, microcefalia, ACNP, epilepsia, espasticidad y atrofia óptica. La necropsia en un caso mostró hipoplasia cerebelosa, olivar inferior y protuberancia. La concentración elevada de aminoácidos en el líquido cefalorraquídeo descrita inicialmente no pudo corroborarse en la aportación de Seemanova et al en 1973, que con características similares cursaba con ausencia de reflejos abdominales e integridad infratentorial [49].

Síndrome de Marinesco-Sjögren. Definido en 1931 [50], describe un proceso AR con retraso mental, atrofia cerebelosa, catarata bilateral, estatura corta y miopatía progresiva con aumento de creatinina y cambios miopáticos en la biopsia muscular, con ligamiento a 5q31 [51].

Su inclusión dentro de las ataxias congénitas no progresivas podría cuestionarse basándose en la progresión eventual del proceso, si bien éste tiene lugar a expensas de la afectación miopática y no de la cerebelosa.

Los casos referidos con afectación neuropática parecen corresponder al síndrome de cataratas congénitas, dismorfismo facial y neuropatía, localizado en 18qter [52].

Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson. Proceso de afectación multistémica caracterizado por trombocitopenia y pancitopenia progresiva, inmunodeficiencia, microcefalia, hipoplasia cerebelosa, retraso de crecimiento prenatal, retraso mental y paresia espástica. Aunque las descripciones iniciales sugirieron una herencia recesiva [53,54], posteriormente se demostró su ligamiento con el cromosoma X y se identificaron mutaciones en el gen *DKCI* [55], el mismo implicado en la disqueratosis congénita, por lo

que se asume que el síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson corresponde a una variante grave de esta entidad [55,56].

El fallecimiento precoz en muchos de los casos parece relacionado con las complicaciones hematológicas; la afectación cerebelosa sigue un curso estacionario.

Trombocitopenia amegacariocítica congénita. Trastorno infrecuente caracterizado por trombocitopenia amegacariocítica grave y precoz con evolución a pancitopenia. Se debe a mutaciones en el gen *c-mpl* [57-59] en 1p34 que alteran el receptor de la trombopoyetina, implicado en la trombopoyesis y en la función de otros progenitores hematopoyéticos. El gen se expresa también en el cerebro y afecta a su desarrollo fetal [57]. Así, se han descrito algunos casos que muestran un grado variable de afectación cognitiva y ataxia en relación con panhipoplasia cerebelosa no progresiva en asociación con agenesia/hipogenesia de cuerpo calloso y algunos rasgos dismórficos leves [57,60]. Estos hallazgos estaban presentes en un caso propio en que pudo demostrarse la mutación R102P en *c-mpl* en homocigosis y heterocigosis en paciente y progenitores, respectivamente (Fig. 2).

Algún caso de síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson en niñas en que se refiere además la existencia de hipoplasia del cuerpo calloso [61] parece corresponder en realidad a esta entidad.

Anemia sideroblástica ligada a X con ataxia. Descrita por Pagon et al [62], la normalidad de la fosa posterior original en estudios de tomografía axial computarizada craneal no se confirmó en aportaciones posteriores, que mostraron una atrofia cerebelosa marcada en asociación, en algún caso, con atrofia bulbotuberancia [63]. Otras características incluyen ataxia congénita con afectación axial predominante, hitos motores retrasados, disartria y, a diferencia de lo expuesto por Pagon, curso progresivo a partir de la quinta década [63]. La afectación hematológica (hemoglobina, volumen corpuscular medio) puede ser muy sutil y fácilmente infraestimada. Característicamente, pue-



Figura 1. Esclerosis ósea en un caso de hipoplasia cerebelosa autosómica recesiva con esclerosis endosteal.

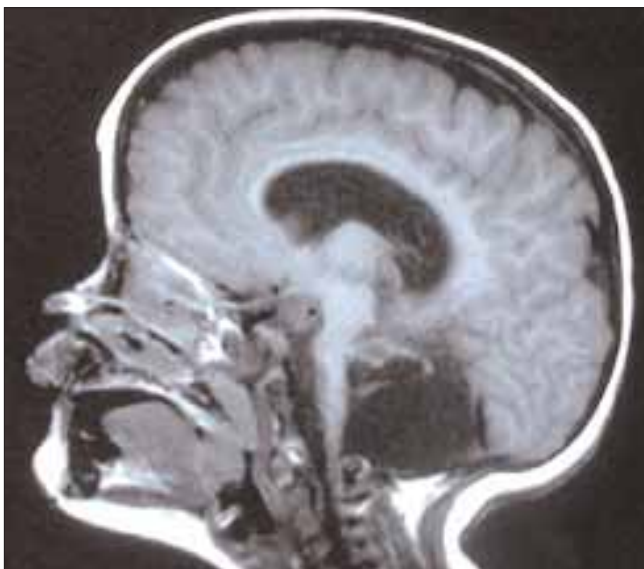


Figura 2. Resonancia magnética sagital que muestra la práctica ausencia del cerebelo y la hipoplasia del cuerpo caloso en un caso con trombocitopenia amegacariocítica congénita y mutación en el gen *c-mp1*.

den verse cuerpos de Pappenheimer en el frotis periférico, sideroblastos en anillo en médula ósea y elevación de protoporfirina eritrocitaria libre en suero [62]. Se ha informado de ligamiento con el locus de la fosfoglicerato cinasa (PGK1) en Xq13 [64], así como paralelismos con la ataxia de Friedreich y el síndrome de Pearson, procesos relacionados con ataxia y defectos en el manejo del hierro mitocondrial [63]. En este contexto, se ha señ-

lado la idoneidad del *hABC7* (gen *ATP binding cassette*) identificado y clonado en Xq13.1-q13.3 [64] como gen candidato [65].

Ataxia congénita no progresiva asociada a retraso mental, atrofia óptica y anomalías cutáneas (CAMOS). Delague et al [66] propusieron el acrónimo CAMOS (*cerebellar ataxia with mental retardation, optic atrophy and skin anomalies*) para una entidad bien diferenciada descrita por Mègarbané et al [67] en una población endogámica libanesa. Cursa con retraso mental grave, ataxia espástica, microcefalia, atrofia óptica, apraxia oculomotora, estatura corta y un patrón histológico vascular característico en la biopsia de piel; muestra un endotelio denso y con patrón osmiofílico en lugar de radioluciente [67]. Se ha señalado ligamiento con 15q24-15q26 [66].

Los mismos autores [68] han identificado a otra familia libanesa con afectación similar salvo en lo referente a la participación cutánea, en la que posteriormente se ha demostrado ligamiento con 9q34-9qter [69].

Síndrome de Behr. Proceso presumiblemente AR y de causa desconocida. Descrito por Behr en 1909, se caracteriza por un síndrome cerebeloso precoz asociado a atrofia óptica, piramidismo, retraso mental, incontinencia urinaria, pies cavos, alteraciones en la sensibilidad e hipoplasia vermiana o pancerebelosa [70]. La ausencia de un marcador específico puede explicar su escasa atención en la literatura médica y su posible asignación errónea como parálisis cerebral o ataxia espinocerebelosa inespecífica. El hallazgo de esferoides axonales en un estudio necrópsico sugirió alguna relación con la distrofia neuroaxonal [71]. En nuestro país se ha aportado una serie con siete pacientes [72].

Otros procesos. En 2004, Margari et al [73] describieron en tres hermanos varones un proceso homogéneo caracterizado por ataxia hipoplasia pancerebelosa, retraso mental leve-moderado, piramidismo, esotropía, apraxia oculomotora y rasgos dismórficos (pabellones auriculares bajos, paladar ojival, micrognatia, cuello corto, frente prominente y clinodactilia del quinto dedo).

Síndromes con ataxia y otras malformaciones de fosa posterior
Malformación de Dandy-Walker con hemangioma facial

La asociación de malformación de Dandy-Walker con hemangiomas faciales se ha documentado ampliamente y se ha hecho eco en la bibliografía a través de diferentes denominaciones, en especial síndrome de Pascual-Castroviejo II [74-76] y síndrome PHACE (*posterior fosa malformation, hemangiomas, arterial anomalies, coartacion of the aorta and cardiac defects and eye abnormalities*) [77,78]. Sus características se expusieron en la descripción original de Pascual-Castroviejo en 1978 [79] e incluyen hemangioma facial cavernoso o capilar, malformaciones cerebelosas (especialmente hipoplasia o malformación de Dandy-Walker), malformaciones vasculares intra y extracraneales (ausencia de arterias carótidas y/o vertebrales, persistencia de arterias embrionarias, como la trigeminal y las intervertebrales, hipoplasia de troncos supraaórticos y coartación de aorta), cardiopatía congénita, anomalías oculares (cataratas, atrofia de nervio óptico) y defectos de cierre de la pared abdominal y del esternón.

Malformación de Dandy-Walker con linfedema congénito

Asociación presumiblemente AR que fue descrita, únicamente en tres miembros de una familia consanguínea, por Hourihane et al en 1993 [80].

Síndrome de Ritscher-Schinzel

Ritscher et al [81] describieron en 1987 el síndrome de 3C, síndrome de Ritscher-Schinzel o síndrome craneocardiocerebeloso. Define un trastorno AR poco frecuente caracterizado por: 1) alteraciones del SNC que incluyen malformación de Dandy-Walker y sus variantes, hipoplasia vermiana o cisterna magna amplia; 2) malformaciones cardíacas a excepción de la persistencia del ductus arterioso, y 3) anomalías craneofaciales como fisura palatina, coloboma ocular, occipucio prominente, orejas de implantación baja, hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, raíz nasal deprimida y micrognatia [82,83]. Algunas aportaciones mostraron deleciones subteloméricas en el cromosoma 6p [84].

Síndromes atáxicos sin malformaciones cerebrales

Síndrome de Angelman

Con un fenotipo clínico y conductual fácilmente reconocible, obedece a una falta de contribución materna de la región 15q11-13 (101-102). Cursa con una marcha atáxica peculiar, dominada por el desequilibrio, y con una hipotonía truncal, aumento de base de sustentación, piernas rígidas y extremidades superiores flexionadas [85,86].

Síndromes con ataxia congénita no progresiva ocasional

Existen múltiples síndromes en los que pueden encontrarse eventualmente hipoplasia u otras malformaciones de fosa posterior. En algunos casos, la afectación neurológica es tan grave que su fallecimiento precoz o las escasas o nulas adquisiciones motrices enmascaran o impiden la aparición de la ataxia. Entre estos procesos se encuentran los siguientes: apraxia oculomotora de Cogan, amaurosis congénita de Leber, síndrome orofaciadigital tipo II, síndrome otopalatodigital tipo II, síndrome de Marden-Walker, síndrome de Klippel-Feil, síndrome velocardiofacial o síndrome de Brachmann-de Lange [2].

ACNP ADQUIRIDAS

Infecciones prenatales

Especialmente las relacionadas con citomegalovirus, asociadas [87,88] o no [89] a hipoplasia cerebelosa. En asociación con retraso de la mielinización y lisencefalia o displasia cortical, el hallazgo de hipoplasia cerebelosa hace muy plausible una infección prenatal por citomegalovirus [88]. Las infecciones por rubéola se han relacionado con el complejo Dandy-Walker [90].

Síndrome de Johnsen-Tarby-Lewis

Si bien las complicaciones perinatales pocas veces se relacionan con alteraciones estructurales en la fosa posterior debido a la relativa resistencia de estas estructuras a las agresiones hipóxicas [2], se ha referido atrofia cerebelosa grave, así como del tamaño de la protuberancia en pretérminos en asociación con leucomalacia periventricular [91-94].

Bodensteiner et al [94] propusieron la denominación de síndrome de Johnsen-Tarby-Lewis para referirse a una forma peculiar de parálisis cerebral típica de grandes pretérminos que asocian a las lesiones supratentoriales una atrofia cerebelosa grave, especialmente de las porciones inferiores de los hemisferios cerebelosos; puede afectar también a estructuras pontocerebelosas. Ocurre en el gran prematuro en general por debajo de las 28-30 semanas y se relaciona con la afectación de la vascularización cerebelosa y de una autorregulación inadecuada del flujo

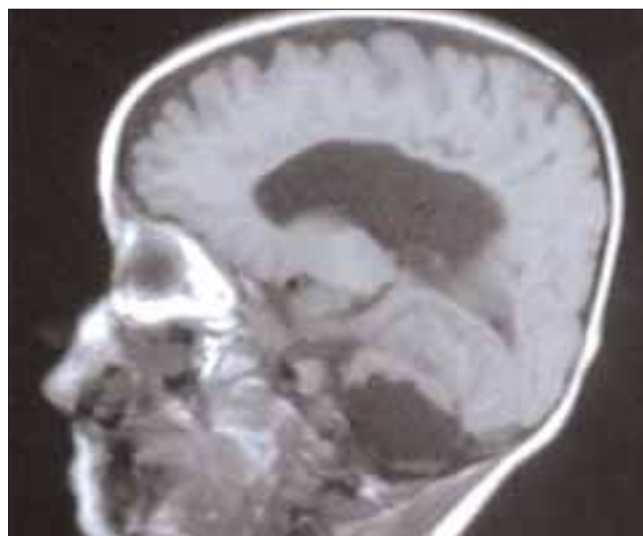


Figura 3. Resonancia magnética parasagital en un caso de síndrome de Johnsen-Tarby-Lewis nacido a las 30 semanas de gestación. Se observa atrofia cerebelosa hemisférica grave y leucomalacia periventricular. Coexisten la práctica ausencia de vermis y una gran atrofia de cuerpo calloso.



Figura 4. Desequilibrio grave, sin reacciones de apoyo en otro caso de síndrome de Johnsen-Tarby-Lewis.

sanguíneo en asociación con hipoxia-isquemia y/o persistencia del ductus arterioso. Tanto estructural como funcionalmente, las aferencias cerebelosas excitadoras corticopontocerebelosas y cerebelorubrotalámicas pueden verse afectadas también por la leucomalacia periventricular [92,93]. Si la afectación motriz global no impide la valoración de los signos de afectación cerebelosa, la ataxia es grave y se manifiesta por un síndrome de desequilibrio (Figs. 3 y 4).

Fármacos

Diversos fármacos, como los dicumarínicos, la fenitoína, o tóxicos como el alcohol, entre otros, pueden condicionar hipoplasia cerebelosa o variante Dandy-Walker [2].

CONCLUSIONES

- A pesar de los avances recientes, especialmente genético-moleculares, sigue desconociéndose la etiología de muchas ACNP.
- Tanto la clínica como la neuroimagen pueden ser comunes en procesos etiológicamente heterogéneos.
- La identificación de casos de base genética frente a procesos adquiridos puede ser imposible en ausencia de una historia familiar sugestiva.
- La identificación de datos de afectación sistémica (ocular, cutánea, hematológica, ósea, dismorfológica o neuromuscular) es primordial en la filiación diagnóstica.
- Un proceso neurodegenerativo de instauración temprana y curso lento puede verse enmascarado por los logros motores propios de los primeros años y simular una ACNP.
- En ausencia de diagnóstico específico, puede precisarse una evaluación longitudinal minuciosa, tanto clínica como de

exploraciones complementarias, para establecer el carácter estático o progresivo de una ataxia congénita.

- Algunos procesos que, basándose en el curso clínico en la edad pediátrica, se catalogan como ACNP pueden experimentar un curso progresivo en la edad adulta.
- Algunas ACNP se asocian a un pronóstico adverso por complicaciones derivadas de su afectación extraneurológica.
- La neuroimagen es de gran utilidad en la identificación de los trastornos estructurales infratentoriales y supratentoriales, pero su análisis transversal no permite la distinción entre atrofia e hipoplasia. Además, la demostración longitudinal de atrofia progresiva no se relaciona inequívocamente con un proceso neurodegenerativo.
- Las dificultades diagnósticas inherentes a estos procesos obligan a un despliegue amplio de exploraciones complementarias, en especial metabólicas, antes de establecer el diagnóstico genérico de ACNP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esscher E, Flodmark O, Hagberg G, Hagberg B. Non-progressive ataxia: origins, brain pathology and impairments in 78 Swedish children. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 285-96.
2. Steinlin M. Non-progressive congenital ataxias. *Brain Dev* 1998; 20: 199-208.
3. Prats-Viñas JM. ¿Desempeña el cerebelo un papel en los procesos cognitivos? *Rev Neurol* 2000; 31: 357-9.
4. Steinlin M, Zangger B, Boltshauser E. Non-progressive congenital ataxias. Review of 34 patients. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 148-54.
5. Norman RM. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum: an unusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life. *Brain* 1940; 63: 365-79.
6. Pascual-Castroviejo I, Gutiérrez M, Morales C, González-Mediero I, Martínez-Bermejo A, Pascual-Pascual SI. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum. A study of 14 patients and review of the literature. *Neuropediatrics* 1994; 25: 183-90.
7. Pascual-Castroviejo I. Congenital disorders of glycosylation syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 356-8.
8. Antoun H, Villeneuve N, Gelot A, Panisset S, Adamsbaum C. Cerebellar atrophy: an important feature of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 194-8.
9. Aronica E, Van Kempen AA, Van der Heide M, Poll-The BT, Van Slooten HJ, Troost D, et al. Congenital disorder of glycosylation type Ia: a clinicopathological report of a newborn infant with cerebellar pathology. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 109: 433-42.
10. Hagberg B, Sanner G, Steen M. The disequilibrium syndrome in cerebellar palsy. Clinical aspects and treatment. *Acta Paediatr Scand* 1972; 61 (Suppl): 1-63.
11. Shurig V, Orman AV, Bowen P. Non-progressive cerebellar disorder with mental retardation and autosomal recessive inheritance in Hutterites. *Am J Med Genet* 1981; 9: 43-53.
12. Pallister P, Opitz J. Disequilibrium syndrome in Montana Hutterites. *Am J Med Genet* 1986; 22: 567-9.
13. Boycott K, Flavell S, Bureau A, Glass H, Fujiwara T, Wirrell E, et al. Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 477-83.
14. Dudding TE, Friend K, Schofield PW, Lee S, Wilkinson IA, Richards RI. Autosomal dominant congenital non-progressive ataxia overlaps with the SCA15 locus. *Neurology* 2004; 63: 2288-92.
15. Hara K, Fukushima T, Suzuki T, Shimohata T, Oyake M, Ishiguro H, et al. Japanese SCA families with an unusual phenotype linked to a locus overlapping with SCA15 locus. *Neurology* 2004; 62: 648-51.
16. Young ID, Moore JR, Tripp JH. Sex-linked recessive congenital ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1230-2.
17. Illarioshkin SN, Tanaka H, Markova ED, Nikolskaya NN, Ivanova-Smolenskaya IA, Tsuji S. X-linked nonprogressive congenital cerebellar hypoplasia: clinical description and mapping to chromosome Xq. *Ann Neurol* 1996; 40: 75-83.
18. Bertini E, Des Porte V, Zanni G, Santorelli F, Dionisi-Vici C, Vicari S, et al. X-linked congenital ataxia: a clinical and genetic study. *Am J Med Genet* 2000; 92: 53-6.
19. Raybaud C. Cystic malformations of the posterior fossa-abnormalities associated with development of the roof of the fourth ventricle and adjacent meningeal structures. *J Neuroradiol* 1982; 9: 103-33.
20. Barkovich JA. Malformaciones congénitas del cerebro y el cráneo. In Barkovich JA, ed. *Neuroimagenología pediátrica*. 1 ed. Buenos Aires: Journal; 2001. p. 261-394.
21. Ghika J, Bogousslavsky J, Uske A, Regli F. Parietal kinetic ataxia without proprioceptive deficit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 531-3.
22. Miller G, Cala LA. Ataxic cerebral palsy: clinico-radiologic correlations. *Neuropediatrics* 1989; 20: 84-9.
23. Harbord MG, Boyd S, Hall-Craggs MA, Kendall B, McShane MA, Baraister M. Ataxia, developmental delay and an extensive neuronal migration abnormality in two siblings. *Neuropediatrics* 1990; 21: 218-21.
24. Steinlin M, Schmitt B, Ferrini B. Congenital ataxia of parietal origin? Report of two cases. *Brain Dev* 1998; 20: 242-4.
25. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements ataxia, and retardation. *Neurology* 1969; 19: 813-25.
26. Quisling R, Barkovich J, María B. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 628-35.
27. Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, Rueschendorf F, Nur-E-Kamal M, Reis A, et al. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1666-71.
28. Valente EM, Salpietro DC, Brancati F, Bertini E, Galluccio T, Tortorella G, et al. Description, nomenclature, and mapping of a novel cerebellar syndrome with the molar tooth malformation. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 663-70.
29. Keeler LC, Marsh SE, Leeflang EP, Woods CG, Sztriha L, Al-Gazali L, et al. Linkage analysis in families with Joubert syndrome plus ocular involvement identifies the CORS2 locus on chromosome 11p12-q13.3. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 656-62.
30. Lagier-Tourenne C, Boltshauser E, Breivik N, Gribaa M, Betard C, Barbot C, et al. Homozygosity mapping of a third Joubert syndrome locus to 6q23. *J Med Genet* 2004; 41: 273-7.
31. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, et al. Mutations in the AHI1 gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 979-87.
32. Valente EM, Marsh SE, Castori M, Dixon-Salazar T, Bertini E, Al-Gazali L, et al. Distinguishing the four genetic causes of Joubert's syndrome-related disorders. *Ann Neurol* 2005; 57: 513-9.
33. Gleeson JG, Keeler LC, Parisi MA, Marsh SE, Chance PF, Glass IA, et al. Molar tooth sign of the midbrain-hindbrain junction: occurrence in multiple distinct syndromes. *Am J Med Genet* 2004; 125A: 125-34.
34. Chance P, Cavalier L, Satran D, Pellegrino J, Koenig M, Dobyns W. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999; 14: 660-6.
35. Gillespie FD. Aniridia, cerebellar ataxia and oligophrenia in siblings. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 338-41.
36. Dollfus H, Joanny-Flinois O, Doco-Fenzy M, Veyre L, Joanny-Flinois L, Khoury M, et al. Gillespie syndrome phenotype with a t(X;11)(p22.32;p12) de novo translocation. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 397-9.

37. Kieslich M, Vanselow K, Wildhardt G, Gebhardt B, Weis R, Bohles H. Present limitations of molecular biological diagnostics in Gillespie syndrome. *Klin Padiatr* 2001; 213: 47-9.
38. Abs R, Van Vlymen E, Parizel PM, Van Acker K, Martin M, Martin JJ. Congenital cerebellar hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism. *J Neurol Sci* 1990; 98: 259-65.
39. Boltshauser E, Torresani T, Steinlin M, Brunner PO, Prader A. Familial congenital ataxia, mental deficiency, partial hypothalamic gonadotropin deficient and white matter disease: a new syndrome? *Am J Hum Genet* 1991; 49S: 128.
40. Hiyasat D, Dehyyat MA, Ajlouni S, Mubaidin AF, Till M, Hadidi A, et al. Cerebellar hypoplasia, hypogonadotropic hypogonadism, retinitis pigmentosa, alopecia, microcephaly, psychomotor retardation, and short stature: 'D-CHRAMPS syndrome'. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 170-2.
41. Stöll C, Talon P, Alembik Y, Levy JM. Hypoplasie cérébelleuse congénitale avec lésions osseuses. *Ann Pediatr (Paris)* 1996; 33: 417-21.
42. Charrow J, Poznanski AK, Unger FM, Robinow M. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia and endosteal sclerosis: a newly recognized syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 464-8.
43. Overweg WCG, Landsoen P, Besselaar PO, Bles-Pelk J, Hennekam RCM. Cerebellar atrophy and endosteal sclerosis: a fifth case. II Congress of the European Pediatric Neurology Society. Maastricht, The Netherlands. October 1997.
44. Alonso A, Álvarez A, Eirís J, Brage S, Rial P, Pumar J. Cerebellar hypoplasia and endosteal sclerosis with white matter abnormalities. *Int J Neuroradiol* 1999; 5: 244-7.
45. Riccardi VM, Marcus ES. Congenital hydrocephalus and cerebellar agenesis. *Clin Genet* 1978; 13: 443-7.
46. Renier WO, Gabreels FJ, Hustinx TW, Thijssen HO, Ter Haar BG, Kroll EW, et al. Cerebellar hypoplasia, communicating hydrocephalus and mental retardation in two brothers and a maternal uncle. *Brain Dev* 1983; 5: 41-5.
47. Stratton RF, Bluestone DL. Oto-palatal-digital syndrome type II with X-linked cerebellar hypoplasia/hydrocephalus. *Am J Med Genet* 1991; 41: 169-72.
48. Paine RS. Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children with special reference to aminoaciduria. *N Engl J Med* 1960; 262: 658-65.
49. Seemanova E, Lesny I, Hyaneck J, Brachfeld K, Rossler M, Proskova M. X-chromosomal recessive microcephaly with epilepsy, spastic tetraplegia and absent abdominal reflex: new variety of 'Paine syndrome'? *Humangenetik* 1973; 20: 113-7.
50. Marinesco G, Draganesco S, Vasiliu D. Nouvelle maladie familiale caractérisée par une cataracte congénitale et un arrêt du développement somato-neuropsychique. *Encephale* 1931; 26: 97.
51. Lagier-Tourenne C, Tranebaerg L, Chaigne D, Gribaa M, Dollfus H, Silvestri G, et al. Homozygosity mapping of Marinesco-Sjogren syndrome to 5q31. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 770-8.
52. Lagier-Tourenne C, Chaigne D, Gong J, Flori J, Mohr M, Ruh D, et al. Linkage to 18qter differentiates two clinically overlapping syndromes: congenital cataracts-facial dysmorphism-neuropathy (CCFDN) syndrome and Marinesco-Sjogren syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 838-43.
53. Hoyeraal HM, Lamvik J, Moe PJ. Congenital hypoplastic thrombocytopenia and cerebral malformations in two brothers. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 185-91.
54. Hreidarsson S, Kristjansson K, Johannesson G, Johannsson JH. A syndrome of progressive pancytopenia with microcephaly, cerebellar hypoplasia and growth failure. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 773-5.
55. Knight SW, Heiss NS, Vulliamy TJ, Aalfs CM, McMahon C, Richmond P, et al. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenita gene, *DKC1*. *Br J Haematol* 1999; 107: 335-9.
56. Yaghmai R, Kimyai-Asadi A, Rostamiani K, Heiss NS, Poustka A, Eyaïd W, et al. Overlap of dyskeratosis congenita with the Hoyeraal-Hreidarsson syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 390-3.
57. Muraoka K, Ishii E, Tsuji K, Yamamoto S, Yamaguchi H, Hara T, et al. Defective response to thrombopoietin and impaired expression of c-mpl mRNA of bone marrow cells in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997; 96: 287-92.
58. Ihara K, Ishii E, Eguchi M, Takada H, Suminoe A, Good RA, et al. Identification of mutations in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3132-6.
59. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudig A, et al. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 2001; 97: 139-46.
60. Khabbaze Y, Karayalcin G, Paley C, Shende A, Valderrama E, Lipton JM. Thrombocytopenia absent corpus callosum syndrome: third case of a distinct clinical entity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 469-71.
61. Akaboshi S, Yoshimura M, Hara T, Kageyama H, Nishikwa K, Kawakami T, et al. A case of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome: delayed myelination and hypoplasia of corpus callosum are other important signs. *Neuropediatrics* 2000; 31: 141-4.
62. Pagon RA, Bird TD, Detter JC, Pierce I. Hereditary sideroblastic anaemia and ataxia: an X linked recessive disorder. *J Med Genet* 1985; 22: 267-73.
63. Hellier KD, Hatchwell E, Duncombe AS, Kew J, Hammans SR. X-linked sideroblastic anaemia with ataxia: another mitochondrial disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 65-9.
64. Raskind WH, Wijsman E, Pagon RA, Cox TC, Bawden MJ, May BK, et al. X-linked sideroblastic anemia and ataxia: linkage to phosphoglycerate kinase at Xq13. *Am J Med Genet* 1991; 48: 335-41.
65. Shimada Y, Okuno S, Kawai A, Shinomiya H, Saito A, Suzuki M, et al. Cloning and chromosomal mapping of a novel ABC transporter gene (hABC7), a candidate for X-linked sideroblastic anemia with spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet* 1998; 43: 115-22.
66. Delague V, Bareil C, Bouvagnet P, Salem N, Chouery E, Loiselet J, et al. A new autosomal recessive non-progressive congenital cerebellar ataxia associated with mental retardation, optic atrophy, and skin anomalies (CAMOS) maps to chromosome 15q24-q26 in a large consanguineous Lebanese Druze family. *Neurogenetics* 2002; 4: 23-7.
67. Mègarbané A, Delague V, Ruchoux M, Rizkallah E, Maurage CA, Viollet L, et al. New autosomal recessive cerebellar ataxia disorder in a large inbred Lebanese family. *Am J Med Genet* 2001; 101: 135-41.
68. Mègarbané A, Delague V, Salem N, Loiselet J. Autosomal recessive congenital adrenal cerebellar hypoplasia and short stature in a large inbred Lebanese family. *Am J Med Genet* 1999; 87: 88-90.
69. Delague V, Bareil C, Bouvagnet P, Salem N, Chouery E, Loiselet J, et al. Non-progressive autosomal recessive ataxia maps to chromosome 9q34-9qter in a large consanguineous Lebanese family. *Ann Neurol* 2001; 50: 250-3.
70. Behr C. Die Komplizierte, hereditär-familiäre Optikusatrophie des Kindesalters: ein bisher nicht beschriebener symptomkomplex. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1909; 47: 138-60.
71. Horoupian DS, Zucker DK, Moshe S, Peterson HDC. Behr syndrome: a clinicopathologic report. *Neurology* 1979; 29: 323-7.
72. Pizzato MR, Pascual-Castroviejo I. Síndrome de Behr. Presentación de siete casos. *Rev Neurol* 2001; 32: 721-4.
73. Margari L, Ventura P, Presicci A, Buttiglioni M, Perniola T. Congenital ataxia and mental retardation in three brothers. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 59-63.
74. Pascual-Castroviejo I, Vialón J, Pascual-Pascual SI, Martínez V. Malformaciones vasculares congénitas en la infancia. *Rev Neurol* 1999; 29: 217-30.
75. Torres-Mohedas J, Verdú A, Vidal B, Jadrque R. Presentación conjunta de hemangioma facial, malformación de fosa posterior e hipoplasia carotidovertebral (síndrome de Pascual-Castroviejo II): aportación de dos nuevos casos. *Rev Neurol* 2001; 32: 50-4.
76. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, García L, López-Gutiérrez JC, Vialón-López J, et al. Hemangiomas y malformaciones vasculares cutáneas y patología asociada (síndrome de Pascual-Castroviejo tipo II). Presentación de 41 pacientes. *Rev Neurol* 2005; 41: 223-36.
77. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307-11.
78. Poetke M, Frommelt T, Berlien HP. PHACE syndrome: new views on diagnostic criteria. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 366-74.
79. Pascual-Castroviejo I. Vascular and nonvascular intracranial malformations associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology* 1978; 16: 82-4.
80. Hourihane JO, Bennett CP, Chaudhuri R, Robb SA, Martin ND. A sibship with a neuronal migration defect, cerebellar hypoplasia and congenital lymphedema. *Neuropediatrics* 1993; 24: 43-6.
81. Ritscher D, Schinzel A, Boltshauser E, Briner J, Arbenz U, Sigg P. Dandy-Walker (like) malformation, atrio-ventricular septal defect and a similar pattern of minor anomalies in two sisters: a new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 26: 481-91.
82. Leonardi ML, Pai GS, Wilkes B, Lebel RR. Ritscher-Schinzel cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: report of four new cases and review. *Am J Med Genet* 2001; 102: 237-42.
83. Ocaña M, Nascimento A, García-Cazorla A, Iriondo M, Campistol J. Presentación de seis nuevos casos de síndrome 3C. *Rev Neurol* 2004; 39: 276.
84. Descipio C, Schneider L, Young TL, Wasserman N, Yaeger D, Lu F, et al. Subtelomeric deletions of chromosome 6p: molecular and cytogenetic characterization of three new cases with phenotypic overlap

- with Ritscher-Schinzel (3C) syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 134: 3-11.
85. Imaizumi K, Takada F, Kuroki Y, Naritomi K, Hamabe J, Niikawa N. Cytogenetic and molecular study of Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35: 314-8.
 86. Kishino T, Lalonde M, Wagstaff J. UBE3A/E6AP mutations cause Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 70-3.
 87. Daniel Y, Gull I, Peyser MR, Lessing JB. Congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 7-16.
 88. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 703-15.
 89. Steinlin MI, Nadal D, Eich GF, Martin E, Boltshauser EJ. Late intrauterine cytomegalovirus infection: clinical and neuroimaging findings. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 249-53.
 90. Murray JC, Johnson JA, Bird TD. Dandy-Walker malformation: etiologic heterogeneity and empiric recurrence risks. *Clin Genet* 1985; 28: 272-83.
 91. Krageloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Andresen J, Pryds O, Lou HC. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatr* 1999; 88: 897-908.
 92. Argyropoulou MI, Xydis V, Drougia A, Argyropoulou PI, Tzoufi M, Bassounas A, et al. MRI measurements of the pons and cerebellum in children born preterm; associations with the severity of periventricular leukomalacia and perinatal risk factors. *Neuroradiology* 2003; 45: 730-4.
 93. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, Huppi PS, Warfield SK, Bassan H, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005; 115: 688-95.
 94. Bodensteiner JB, Johnsen SD. Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome. *J Child Neurol* 2004; 19: 139-42.

ATAXIAS CONGÉNITAS NO PROGRESIVAS

Resumen. Introducción. Las ataxias congénitas no progresivas (ACNP) conforman un grupo heterogéneo de procesos ligados a factores etiológicos diversos, bien ambientales o genéticamente determinados. Precedidos por signos inespecíficos como hipotonía precoz, dificultades para la succión o masticación o retraso en adquisiciones motrices, los signos de afectación cerebelosa se ponen de manifiesto con el desarrollo o pueden estar ausentes cuando la afectación es muy grave. Desarrollo. Son múltiples las entidades que cursan con ACNP y su diagnóstico puede verse facilitado por la concurrencia de síntomas o signos de afectación extracerebelosa como rasgos dismórficos, anomalías cutáneas, cardiológicas, óseas, hematológicas, oculares o en otras localizaciones del sistema nervioso central o periférico. La neuroimagen muestra habitualmente hipoplasia vermiana y/o de hemisferios cerebelosos, pero puede ser normal en situaciones determinadas. Se aporta una revisión de las ACNP siguiendo la clasificación que propuso Steinlin en 1998. Conclusiones. Las dificultades diagnósticas inherentes a estos procesos obligan a un despliegue amplio de exploraciones complementarias, en especial metabólicas, antes de establecer el diagnóstico genérico de ACNP. Los avances en genética molecular permiten una mejor categorización de las ACNP, a pesar de lo cual en alrededor del 50% de los casos siguen siendo desconocidos tanto su etiología como su carácter hereditario o esporádico. [REV NEUROL 2006; 43: 621-9]

Palabras clave. Ataxias congénitas no progresivas. Atrofia cerebelosa. Hipoplasia cerebelosa. Síndrome cerebeloso.

ATAXIAS CONGÉNITAS NÃO PROGRESSIVAS

Resumo. Introdução. As ataxias congénitas não progressivas (ACNP) constituem um grupo heterogéneo de patologias associadas a factores etiológicos diversos de natureza ambiental e genética. Precedidos por sinais inespecíficos como hipotonia precoce, dificuldades na sucção ou mastigação, ou atraso nas aquisições motoras, os sinais de envolvimento cerebeloso manifestam-se com o desenvolvimento ou podem estar ausentes quando o envolvimento é muito grave. Desenvolvimento. São múltiplas as entidades que cursam com as ACNP e o seu diagnóstico pode ser favorecido pela concorrência de sintomas ou sinais de envolvimento extracerebeloso, como traços dismórficos, alterações cutâneas, cardiovasculares, ósseas, hematológicas, oculares ou em outras localizações do sistema nervoso central ou periférico. A neuroimagem mostra habitualmente hipoplasia vermiana e/ou dos hemisférios cerebelosos, mas em determinadas situações pode ser normal. Faz-se uma revisão das ACNP seguindo a classificação proposta por Steinlin em 1998. Conclusões. As dificuldades de diagnóstico inerentes a estes processos obrigam a um desdobramento amplo de explorações complementares, em especial metabólicas, antes de se estabelecer o diagnóstico genérico de ACNP. Os avanços em genética molecular permitem uma melhor categorização das ACNP, apesar de cerca de 50% dos casos continuarem a ser desconhecidos, tanto na sua etiologia, como no seu carácter hereditário ou esporádico. [REV NEUROL 2006; 43: 621-9]

Palavras chave. Ataxias congénitas não progressivas. Atrofia cerebelosa. Hipoplasia cerebelosa. Síndrome cerebeloso.