GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

11

Guia i consens sobre

Diagnòstic genètic en Trastorns del Moviment

Societat Catalana de Neurologia

2021

Diagnòstic genètic en Trastorns del Moviment

COORDINADES PER

Yaroslau Compta
Núria Caballol

Guia i consens sobre diagnòstic genètic en Trastorns del Moviment

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

PART 1 **Conceptes bàsics en genètica** 6
Montserrat Milà i Jordi Clarimón
1. Introducció 6
2. Metodologia de recerca d'informació 6
3. Consell genètic 7
4. Tipus de diagnòstic genètic en les malalties monogèniques 8
5. Tècniques genètiques 9
6. Glossari 11
7. Annex. Models de consentiment 13

PART 2 **Malaltia de Parkinson i altres parkinsonismes** 18
Pau Pastor i Dolores Vilas
1. Introducció 18
2. Malaltia de Parkinson 18
2.1. Herència autosòmica dominant (HAD) 18
2.2. Herència autosòmica recessiva (HAR) 20
2.3. Herència lligada a l'X 20
2.4. Gens de risc 20
3. Parkinsonismes atípics 21
3.1. Parkinsonismes atípics més prevalents 21
3.1.1. Paràlisi supranuclear progressiva i degeneració corticobasal 21
3.1.2. Atrofia multisistèmica 21
3.2. Parkinsonismes atípics infreqüents d'origen genètic 22
3.2.1. Síndrome de tremolor-atàxia associat al X-fràgil (FXTAS) 22
3.2.2. Malaltia de Wilson 22
3.3. Parkinsonismes atípics molt infreqüents d'origen genètic 22
3.3.1. Parkinsonismes atípics familiars d'herència recessiva i inici primerenc 22
3.3.2. Parkinsonismes complexos amb neurodegeneració associada a dipòsits de ferro (NBIA) 22
3.3.3. Altres parkinsonismes atípics familiars infreqüents que es poden acompanyar de parkinsonisme atípic 22
4. Taules 23
5. Algoritmes 23

PART 3 **Corees hereditàries** 27
Berta Pascual-Sedano
1. Introducció 27
2. Malaltia de Huntington 27
3. Fenocòpies de la corea de Huntington (*Huntington-like disorders*, HDL) 28
4. Altres trastorns coreïformes hereditaris 29
5. Trastorns hereditaris que poden manifestar-se ocasionalment amb corea 30
6. Taules 33
7. Algoritmes diagnòstics de corees MH negatives 35

PART 4 **Atàxies i paraparèsies espàstiques hereditàries** 38
Esteban Muñoz
1. Introducció 38
2. Atàxies hereditàries 38
2.1. Atàxies autosòmiques dominants 39
2.1.1. Classificació clínica 39
2.1.2. Etiopatogènia 39
2.1.3. Manifestacions clíniques diferencials 39
2.1.4. Atàxies episòdiques 40
2.2. Atàxies autosòmiques recessives 41
2.2.1. Atàxia de Friedreich 41
2.2.2. Altres atàxies autosòmiques recessives 41
2.3. Atàxies hereditàries lligades al cromosoma X 42
2.3.1. Atàxia-tremolor associat a la premutació de l'X-fràgil 42
2.4. Atàxies mitocondrials 42
3. Paraparèsies espàstiques hereditàries 43
3.1. Paraparèsies espàstiques autosòmiques dominants 43
3.2. Paraparèsies espàstiques autosòmiques recessives 44
3.3. Paraparèsies espàstiques lligades al cromosoma X 44
4. Taules 45
5. Algoritmes 49

PART 5 **Distonia** 53
Núria Caballol i Yaroslau Compta
1. Introducció 53
2. Distonia aïllada 53
3. Distonia combinada amb altres trastorns del moviment 55
4. Distonies associades a altres trastorns neurològics o sistèmics 58
5. Distonies paroxístiques 58
6. Taules 59
7. Algoritmes 63

PART 6 **Consens** 68
1. Recomanacions del test genètic per patologia 68
1.1. Malaltia de Parkinson i parkinsonismes 68

1.2. Corees 68
1.3. Paraparèsies i atàxies 69
1.4. Distonia 69
2. Consens de la Societat Catalana de Neurologia per a l'estudi genètic en trastorns del moviment 69

Diagnòstic genètic en Trastorns del Moviment

1. Conceptes bàsics en genètica

Montserrat Milà (a) i Jordi Clarimón (b)
(a) Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic Barcelona. CIBER de enfermedades raras (CIBERER).
(b) Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Centro de Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

1. Introducció

Algunes malalties neurològiques amb component hereditari són cròniques i discapacitants. Els recursos terapèutics per a aquestes patologies són en general limitats, i el consell genètic és necessari. En aquest sentit, els estudis genètics ens poden portar cap a l'obtenció d'un diagnòstic precís, tant de confirmació de sospita clínica com per a la identificació d'individus presimptomàtics.

La neurologia és una de les especialitats què està evolucionant més dinàmicament per l'aplicació dels coneixements genètics a la pràctica clínica. Això és especialment rellevant en la subespecialitat dels trastorns del moviment, on l'heterogeneïtat clínica i genètica fan que el seu diagnòstic sigui un repte que precisa d'una especialització tant clínica com de diagnòstic genètic.

L'evolució tecnològica en el camp de la genètica, deguda principalment a la seqüenciació de nova generació (*Next-Generation Sequencing*, o *NGS*) ha permès incrementar de forma exponencial la comprensió de les bases moleculars d'un gran nombre de malalties i alteracions genètiques de susceptibilitat. Pel que fa als trastorns del moviment, aquesta revolució tecnològica ha portat a la identificació de nous gens, així com a l'associació de gens coneguts a nous fenotips, millorant la nostra comprensió d'aquests trastorns i la nostra capacitat per diagnosticar-los. No obstant això, les troballes recents sobre la complexitat del nostre genoma i els seus mecanismes de regulació ens porten cap a una relació complexa freqüent entre el genotip i el fenotip.

2. Metodologia de recerca d'informació

A continuació proposem algunes pàgines web que relacionen aspectes genètics i clínics i que creiem que poden ser d'utilitat:

- ***OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man***: Un catàleg en línia de gens humans i alteracions genètiques. Descripció de la malaltia, gen causant, formes al·lèliques i tipus d'herència. **www.omim.org/**

- ***Orphanet***: Un recurs sobre el coneixement de les malalties rares per millorar-ne el diagnòstic, l'atenció i el tractament.

Descripció de la malaltia, gen causant, formes al·lèliques i tipus d'herència. **www.orpha.net/**

- ***PubMed***: Comprèn milions de cites per a la literatura biomèdica de MEDLINE, revistes de ciències de la vida i llibres en línia. Les cites poden incloure enllaços a contingut de text complet de PubMed Central i llocs web de l'editor. **www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed**

- ***ClinVar***: Arxiu públic d'informes sobre les relacions entre variacions en l'ADN i els fenotips, amb proves de suport. **www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar**

- ***ExAC Browser***: Proporciona dades d'exomes de més de 60.700 individus no relacionats seqüenciats com a part de diversos estudis genètics de població específics i de malaltia. **www.exac.broadinstitute.org**

- ***EDDNAL - European Directory of DNA Diagnostic Laboratories***: És un directori en línia global de laboratoris europeus i una llista dels serveis que ofereixen. Està específicament destinat a ser utilitzat per metges, investigadors i altres professionals de la salut i de la genètica mèdica. La informació continguda a EDDNAL es publica com un recurs clínic en línia. Proporciona informació estandarditzada sobre els serveis de diagnòstic molecular per a síndromes i trastorns hereditaris oferts per laboratoris en països de la UE. **www.eddnal.com**

- ***MDSGene - Movement Disorder Society Genetic mutation database***: Base de dades que té com a objectiu proporcionar una visió general i sistemàtica de les dades publicades sobre els pacients amb trastorns del moviment que presenten mutacions genètiques causatives de malaltia. **www.mdsgene.org/**

- ***HPO- Human Phenotype Ontology***: L'ontologia del fenotip humà (HPO) proporciona un vocabulari estandarditzat d'anomalies fenotípiques que es troben en la malaltia humana. Cada terme de l'HPO descriu una anomalia fenotípica, com ara el defecte septal auricular. Actualment, l'HPO s'està desenvolupant amb la literatura mèdica, Orphanet, DECIPHER i OMIM. L'HPO conté actualment més de 13.000 termes i més de 156.000 anotacions a malalties hereditàries. El projecte HPO i altres han desenvolupat un programari per a diagnòstics diferencials basats en el fenotip, el diagnòstic genòmic i la investigació translacional **https://hpo.jax.org/app/**

3. Consell genètic

S'entén per "consell genètic" o "assessorament genètic" el fet de donar un pronòstic en termes de risc de transmetre malalties d'origen genètic a la descendència. No obstant això, més enllà d'aquest objectiu, el consell genètic pretén atendre les necessitats i les preocupacions de les persones i de les famílies en relació a la possibilitat de desenvolupar i de transmetre una malaltia genètica i, amb aquesta finalitat, els aporta informació sobre la seva malaltia alhora que també els ajuda a prendre decisions informades i a dur-les a terme.

El consell genètic també inclou la informació sobre les repercussions que poden tenir en els familiars, les alternatives terapèutiques i les opcions reproductives. El consell genètic és un acte interdisciplinari que involucra idealment tot un ventall de diferents professionals sanitaris (metge/metgessa, infermera experta, psicòleg/psiquiatre, genetista clínica...).

Tot test genètic comporta un mínim de dues entrevistes amb el pacient: una abans de realitzar-lo —en la qual s'explica tot el que fa referència al test i se n'obté el consentiment informat (CI)—, i una segona a l'entrega del resultat (vegeu annexos).

Els resultats genètics són confidencials i el mateix pacient (o el seu representant legal en cas d'incapacitació) és qui rebrà aquesta informació per part del metge sol·licitant i autoritzarà, en cas d'estimar-ho oportú, la transmissió a la resta de familiars.

L'assessorament genètic ha de ser una part integral del procés de diagnòstic en les malalties neurològiques.

La "Ley de Investigación Biomédica" LIB del 14/2007 la llei que regula la realització de proves genètiques amb finalitats d'investigació i de diagnòstic, promou que els tests genètics amb finalitats clíniques es realitzin en el context d'una atenció integral de la salut, tenint en compte el pacient i els seus

familiars.

La LIB fa referència també al CI, al dret a la informació, al dret a no ser informat i a l'accés a les dades genètiques pel personal sanitari.

Un cas particular és el de les malalties greus d'inici en l'adult per a les quals no hi ha tractament. En aquest cas, els tests genètics són predictius i donen un diagnòstic en casos presimptomàtics i en portadors asimptomàtics amb possibilitat de transmetre la malaltia a la seva descendència. Aquests tests predictius han de ser precedits per una avaluació psicològica/psiquiàtrica i de seguiment després de l'entrega del resultat. En aquests casos és especialment important el CI i la confidencialitat.

Les noves tècniques de NGS proporcionen gran quantitat de dades genètiques que, de nou, impliquen tant el pacient com la resta de la família. Aquesta realitat ha de quedar reflectida en el CI, el qual ha d'incloure la voluntat del pacient a conèixer, o no, qualsevol troballa que se'n derivi.

Consideracions ètiques que haurien de tenir-se en consideració en el consell genètic:

Principi d'autonomia
La decisió de sotmetre's a un test genètic és lliure i competència de la persona en risc, sempre i quan no estigui mentalment incapacitada per prendre la decisió, de manera que no seran considerades sol·licituds de terceres persones.

Principi de beneficència i de no maleficència
El test genètic ha de procurar afavorir, més que no pas perjudicar, la persona que el sol·licita. Això implica que abans de la seva realització s'han de considerar totes les repercussions que pot tenir en el sol·licitant.

Principi de confidencialitat i de privacitat
El metge responsable només comunicarà directament i en persona els resultats del test al sol·licitant i a les persones que aquest autoritzi. Només excepcionalment s'informarà dels resultats a terceres persones (sol·licitud judicial, mort, coma o dany cerebral greu que afecti la capacitat de raciocini). En aquests casos es podrà subministrar als familiars i als organismes jurídics la informació que sol·licitin.

Principi de justícia
Finalment, s'ha de tenir en compte que el test predictiu indica si algú ha heretat o no el defecte genètic, però que no fa el diagnòstic clínic de la malaltia, per tant les persones presimptomàtiques, a tots els efectes, no haurien de ser considerades com a malaltes ni haurien de ser discriminades per aquest motiu.

4. Tipus de diagnòstic genètic en les malalties monogèniques

El diagnòstic molecular es refereix a la detecció de mutacions en l'ADN o en l'ARN dirigides a facilitar la detecció, el diagnòstic, la classificació, el pronòstic o el tractament d'una malaltia.

Sovint, el diagnòstic genètic esdevé una **confirmació d'una sospita clínica** que ha estat elaborada en funció dels símptomes o dels trets físics que presenta el pacient. L'estudi genètic proporciona un diagnòstic definitiu, alhora que possibilita el consell genètic i l'estudi dels familiars a risc tant d'afectats com de portadors.

L'**estudi de portadors** està especialment indicat en les parelles dels afectats d'una malaltia recessiva (p. ex. l'atàxia de Friedrich), sobretot si hi ha una mutació recurrent. Aquesta avaluació resulta imprescindible per al consell genètic i reproductiu de la família. També està indicat en aquells grups que per la seva ètnia tenen un risc més elevat o bé són portadors de mutacions recurrents (p. ex. la paraparèsia espàstica en regions com Tunísia presenta una forma de tipus autosòmica recessiva en el 97 % de les famílies).

El **diagnòstic presimptomàtic** es refereix a la identificació d'individus que han heretat una alteració genètica patogènica coneguda en el si de la seva família abans de la seva manifestació clínica.

El **diagnòstic prenatal** és el conjunt de proves diagnòstiques que duem a terme durant l'embaràs i que pretén identificar la presència d'una alteració genètica determinada en un fetus en risc.

5. Tècniques genètiques

PREFACI SOBRE NGS (*NEXT GENERATION SEQUENCING*)

Els avenços recents en les eines de seqüenciació de segona i tercera generació ens permeten avaluar els genomes amb un baix cost, amb menys temps i per tant amb més eficiència. No obstant això, aquesta nova manera d'explorar el material genètic també comporta un alt nivell de complexitat, tan pel que fa a la seva anàlisi com a la interpretació de la diversitat que hi és present. En aquest sentit, un nou repte que se'ns presenta és el de discernir allò que és patogènic del que no ho és. Això és especialment rellevant per al diagnòstic molecular i per al consell genètic que se'n deriva, el qual ha de ser extremament fiable i rigorós.

5.1. La complexitat del genoma

Les dades més recents de la base pública GENCODE inclouen un total de 19.836 gens en el genoma humà, que vindrien a representar el ~3 % de la seva composició (poc més de l'1 % si tan sols es té en compte la regió codificant inclosa en els exons). No obstant això, gran part del coneixement de les bases genètiques de les malalties humanes es basen en aquesta porció del genoma, que representa unes 34 megabases. De fet, en gairebé 3.000 d'aquests gens s'han identificat variants que causen alguna malaltia amb un patró d'herència de tipus mendelià[1]. Per tant, la majoria dels esforços per al diagnòstic genètic es centren en l'estudi d'aquesta regió codificant. En aquest sentit, la seqüenciació d'aquesta porció del genoma (també anomenada "exoma") és quelcom que ja està a l'abast de la majoria de centres on es du a terme el diagnòstic genètic. Amb tot, l'existència d'unes 20.000 variants genètiques que es troben de mitjana en un exoma d'un individu europeu (24.000 variants en el cas dels africans) compliquen significativament la seva anàlisi.

Gràcies al coneixement exponencial de la variabilitat genètica humana actual, inclosa en nombroses bases de dades públiques com l'*International Genome Sample Resource* (IGSR), el *Single Nucleotide Polymorphisms Database* (dbSNP), l'*Exome Aggregation Consortium* (ExAC) o el *Genome Aggregation Database* (gnomAD), podem filtrar una proporció substancial d'aquesta diversitat de cara a trobar una variant causal del fenotip clínic d'interès. Tot i això, encara hi haurà una fracció de variants que no seran fàcils d'interpretar (variants VUS). Així, un exoma arquetip conté, de mitjana, 300 variants no reportades en cap base de dades pública, de les quals cinc donaran lloc a un codó stop, i per tant poden estroncar la proteïna resultant (variants "*nonsense*"), dos es trobaran en regions de *splicing*, i fins a 200 causaran un canvi d'aminoàcid (variants "missense"). Si tenim en compte les variants que sí que es troben reportades en bases de dades públiques, qualsevol dels nostres genomes conté gairebé un centenar de variants "nonsense", 30 variants en regions de *splicing* i més de 9.000 canvis "missense"[2]. Aquesta variabilitat incrementa de forma exponencial si ampliem l'estudi al genoma sencer. En aquest cas, observarem fins a quatre milions de canvis respecte al genoma de referència. D'aquests, uns 40.000 tindran una freqüència al·lèlica inferior al 0,5 % i aproximadament 5.000 seran canvis únics, que no hauran estat mai descrits en cap base de dades públiques. Tot això comporta que la seqüenciació de genomes sencers sigui molt difícil d'interpretar i, per tant, poc emprada avui dia per al diagnòstic genètic.

Per tal de reduir aquesta complexitat, i donat que existeixen grups de gens que s'associen a trastorns del moviment concrets (p. ex. Parkinson, distonies, etc.), l'abordatge del diagnòstic genètic utilitzant aquestes tecnologies es pot centrar en gens coneguts, ja sigui acotant l'anàlisi de l'exoma a aquest conjunt de gens, o bé seqüenciant de forma dirigida els loci d'interès. En aquest darrer cas, es poden desenvolupar mètodes d'enriquiment que permeten la seqüenciació de panells concrets de gens que es relacionen amb el fenotip que manifesta el subjecte. Nogensmenys, aquest abordatge dirigit, molt més manejable des del punt de vista d'execució i anàlisi, requereix una actualització constant que permeti incorporar el nou coneixement de l'arquitectura genètica del fenotip a estudi, el qual creix, en la majoria dels casos, de forma exponencial.

5.2. Consideracions ètiques de l'ús de les noves eines de seqüenciació per al diagnòstic genètic

L'aplicació generalitzada de les eines d'ultraseqüenciació en el diagnòstic genètic ha generat noves qüestions ètiques.

D'una banda, el consentiment informat ha d'incorporar aquestes noves formes d'anàlisis, les quals poden donar lloc a troballes indirectes que s'allunyen de l'objectiu principal de l'estudi (en el nostre cas, mutacions patogèniques conegudes que donen lloc a patologies que no tenen relació amb cap trastorn del moviment). Tanmateix, la inclusió de les dades brutes que es desprenen de la seqüenciació del genoma del pacient en bases de dades públiques o bé en repositoris per a l'ús d'investigadors és quelcom que s'està implementant en els estudis a escala genòmica que es duen a terme de forma global. És per tant crític que aquest punt quedi contemplat en el consentiment informat per tal de poder aplicar una política apropiada de protecció de dades.

El retorn en forma de consell genètic de les possibles troballes "incidentals" ha de ser considerat en el protocol d'informació i caldrà fer-ho en un context apropiat.

5.3. Consideracions tecnològiques

A la pràctica clínica, les limitacions i els beneficis del diagnòstic genètic depèn en gran mesura del grau de complexitat genètica del trastorn a estudi. Per exemple, la malaltia de Huntington pot ser diagnosticada molecularment amb un test que resulta senzill i altament rendible. És aquí on pren gran importància l'expertesa del neuròleg, que ha de sol·licitar, de forma dirigida, la prova més escaient per al diagnòstic del pacient.

Algunes de les eines que s'utilitzen a la rutina diagnòstica dins l'àmbit genètic són:

5.3.1. Seqüenciació Sanger

Es la seqüenciació tradicional utilitzant didesoxinucleòtids trifosfats (ddNTPs) com a terminadors, marcats amb marcadors químics fluorescents, ha esdevingut el "gold standard" en el diagnòstic genètic. Aquesta aproximació permet avaluar la presència de mutacions puntuals o petites delecions o insercions en gens coneguts. És l'eina més utilitzada per confirmar la presència d'una variant identificada per altres tècniques.

Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

Aquesta tècnica permet dur a terme l'amplificació simultània de múltiples regions de l'ADN a fi i efecte de genotipar de forma ràpida, eficient i a baix cost diverses posicions d'interès. L'aproximació usa encebadors que se situen a les zones flanquejants a la posició d'interès i que contenen seqüències de farciment que els aporta una distinció per mides. A més, hi intervé una lligassa que només podrà actuar en cas que hi hagi un 100% de complementarietat. El resultat de l'amplificació i acció de la lligassa es sotmet a una electroforesi en capil·lar, juntament amb una mostra control sense l'alteració genètica a estudi, per tal de separar els diferents productes. La comparació de la intensitat de senyal del material genètic que s'ha d'avaluar i la mostra de referència permet, finalment, la identificació de la possible alteració genètica sota estudi.

5.3.2. Triplet repeat primed PCR (TP-PCR)

Aquesta metodologia s'utilitza per avaluar, de forma ràpida i eficient, la presència d'expansions de nucleòtids, rics en guanines i citosines (p. ex. les repeticions del codó CGG en la síndrome del cromosoma X fràgil, CAG en algunes atàxies espinocerebeloses com els tipus 1, 2, 3, 6 i 7, o la corea de Huntington, l'hexanucleòtid GGGGCC en la demència frontotemporal o en l'esclerosis lateral amiotròfica). Per ara, aquesta determinació no es pot realitzar utilitzant NGS, sinó que s'ha de continuar fent mitjançant l'amplificació de fragments. La tècnica es basa en la utilització de tres encebadors: dos d'ells flanquejant la regió que conté els triplets (un marcat amb fluorocrom), i dos tindran una seqüència 5' terminal idèntica (que no s'unirà a cap lloc del genoma), un amb diverses repeticions en tàndem a la regió 3'. Les ampliacions resultants de la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) passaran per una electroforesi capil·lar. L'anàlisi de fragments posterior donarà com a resultat un patró característic en forma de serra amb pics d'intensitat decreixent, que indicarà la presència d'una expansió.

5.3.3. PCR digital (dPCR)

Es tracta d'una modificació de la PCR estàndard, que usa sondes marcades amb fluoròfors, en la qual la mostra que s'ha d'analitzar se separa en un nombre elevat de fraccions i la reacció té lloc de forma individual en cadascun d'aquests compartiments. Aquesta fragmentació de la mostra —que

pot ser duta a terme mitjançant capil·lars, emulsions olioses, cambres miniaturitzades, etc.— permet fer un comptatge directe del nombre de còpies, de forma que la valoració final és absoluta. Aquesta tècnica és extremament sensible i precisa per valorar el nombre de còpies d'un fragment de DNA o d'RNA, discernir el percentatge d'al·lels mutants en una mostra heterogènia (p. ex. un tumor) o quantificar el grau de metal·lació d'un fragment de DNA.

5.3.4. CGH-Array

La hibridació genòmica comparativa o CGH (per les seves sigles en anglès "Comparative Genomic Hybridization") és un mètode de citogenètica molecular per analitzar variacions en el nombre de còpies (CNV) en relació amb el nivell de ploïdia de l'ADN d'una mostra en comparació amb una mostra de referència.

5.4. Consideracions pràctiques sobre els tests genètics

5.4.1. Quan i a qui?

Qualsevol estudi genètic d'ús diagnòstic s'ha de realitzar en els següents escenaris:

1. Quan hi ha sospita clínica o presència d'una malaltia hereditària.
2. Quan existeixen casos previs a la família amb un gen identificat o amb una mutació identificada.
3. Quan existeixi un test fiable que asseguri el diagnòstic
4. En els casos d'un diagnòstic presimptomàtic per planificar la vida personal i reproductiva.

5.4.2. Quin test s'ha de fer?

A grans trets, existeixen tres estratègies principals per a l'estudi genètic:

Estudi dirigit a un gen o a una mutació concreta
Quan sabem que la malaltia no presenta heterogeneïtat genètica i hi ha una mutació recurrent.
Quan coneixem la mutació responsable de la malaltia en una família.
Quan realitzem un diagnòstic prenatal.

Estudi d'un panell de gens
Estudi d'un grup de gens causants d'una mateixa malaltia on existeix heterogeneïtat genètica.

Estudi de l'exoma "WES" *(Whole exome sequencing)*
Aquesta aproximació, que utilitza tècniques de NGS i que permet seqüenciar tota la regió codificant del genoma (exons), s'utilitza quan hi ha un grau important d'heterogeneïtat genètica o bé quan s'intenta esbrinar en investigació, per lligament genètic, el gen causant d'una malaltia amb patró d'herència mendelià.

Estudi del genoma "WGS" *(Whole genome sequencing)*
En aquest cas s'estudia el genoma complet, incloent-hi els introns, les regions promotores i les regions intergèniques, entre d'altres. Aquesta aproximació proporciona més volum d'informació que l'exoma, però en dificulta el cribratge i la interpretació.

6. Glossari

AD (Autosòmic Dominant). Patró d'herència en el qual només cal que hi hagi una de les dues còpies del gen amb la mutació per tal de donar lloc a la malaltia. En aquest cas, el 50 % de la descendència heretarà la malaltia del seu progenitor. Aquestes mutacions es troben presents en un dels 22 cromosomes autosòmics.

Al·lel. Cadascuna de les formes alternatives que presenta un gen, que ocupa la mateixa posició en cada parell de cromosomes homòlegs. Es diferencia en la seva seqüència i es pot manifestar en modificacions concretes de la funció d'aquest gen.

AR (Autosòmic Recessiu). Patró d'herència en el qual cal que les dues còpies del gen continguin la mutació perquè s'expressi la malaltia. En aquest cas, el 25 % de la descendència heretarà la malaltia i els progenitors seran portadors asimptomàtics. Aquestes mutacions es troben en un dels 22 cromosomes autosòmics.

Cromosoma. Orgànul en forma de filament que es troba a l'interior del nucli d'una cèl·lula eucariota i que conté el material genètic; el nombre de cromosomes en l'espècie humana és de 46 (23 parells).

Deleció. Alteració genètica que es produeix quan la seqüència de l'àcid desoxiribonucleic (ADN) perd un o més nucleòtids.

Duplicació. Repetició d'un fragment d'ADN a continuació del fragment original. Les duplicacions sorgeixen per error en la duplicació de l'ADN, com a producte d'una reorganització cromosòmica de tipus estructural o relacionat amb un procés d'entrecreuament.

Exoma. Fracció del genoma format pels exons, és a dir, les parts codificants dels gens que seran traduïts donant lloc a les proteïnes. És la part funcional més important del genoma i la que contribueix en major mesura al fenotip final d'un organisme. Aproximadament, correspon a l'1,5 % del genoma humà.

Expressivitat. Mètode de quantificació de la variació en l'expressió d'un fenotip en els individus que presenten el genotip al qual està associat. En el cas de les mutacions, és una forma d'objectivar el grau de gravetat clínica. Les diferències en l'expressió d'alguns gens solen produir-se per mecanismes epigenètics, que són els encarregats de modelar la resposta dels nostres gens als canvis produïts per l'ambient.

Gen. Seqüència lineal de nucleòtids d'ADN o d'ARN que és essencial per a una funció específica. És considerat com la unitat d'emmagatzemament d'informació i unitat d'herència en transmetre aquesta informació a la descendència.

Genoma. Conjunt de seqüències d'ADN que caracteritzen un individu o bé conjunt dels gens d'un individu o d'una espècie contingut en un joc haploide de cromosomes.

Herència lligada al sexe. El gen mutat es troba en un dels cromosomes sexuals (X o Y). Pot ser recessiva o dominant.

IF *(Incidental Finding)*. Troballa incidental de la seqüenciació genòmica secundària al que es busca amb implicacions per a la pràctica d'assessorament genètic. La ràpida expansió de la seqüenciació amb finalitats clíniques ha influït en la constatació i el retorn de troballes incidentals, mentre que encara s'estan generant dades empíriques per informar les millors pràctiques.

Inversió. Canvi estructural pel qual un segment cromosòmic canvia de sentit dins del mateix cromosoma —i, per tant, l'ordenació de loci que conté— amb relació a una seqüència considerada com a típica (ordenació estàndard). És una anomalia estructural per la qual un segment d'ADN inverteix la seva posició respecte a la disposició normal.

Mutació. Canvis que alteren la seqüència de nucleòtids de l'ADN.

Mutació Dinàmica. Element heretable inestable en què la probabilitat d'expressió d'un fenotip mutant és una funció del nombre de còpies de la mutació. És a dir, el producte de replicació (descendència) d'una mutació dinàmica té una probabilitat diferent de mutació que el seu predecessor. Aquestes mutacions generalment són seqüències curtes repetides moltes vegades i donen lloc a nombroses malalties conegudes, incloent-hi els trastorns de repetició de trinucleòtids o triplets.

NGS (Next Generation Sequencing). La seqüenciació massiva de nova generació, també coneguda com a "High throughput sequencing", és el terme que s'utilitza per descriure un conjunt de tecnologies d'ultraseqüenciació de l'ADN i de l'ARN que ha revolucionat el camp de la genòmica i de la biologia molecular a causa del seu alt rendiment i de la seva alta fiabilitat, així com a causa del baix cost que suposa en comparació amb mètodes tradicionals com la seqüenciació Sanger.

PCR (reacció en cadena de la polimerasa). Tècnica utilitzada en biologia molecular per amplificar una sola còpia o algunes còpies d'un segment de DNA a través de diversos ordres de magnitud, tot generant milers i milions de còpies d'una determinada seqüència d'ADN.

Penetrància. Probabilitat que un gen tingui alguna expressió fenotípica. Si és del 100 %, parlem de penetrància completa, i quan és menor del 100 % de penetrància incompleta o reduïda. La penetrància determina la proporció d'individus portadors d'un al·lel mutat (si la malaltia hereditària és dominant) o dels dos al·lels mutats (si la malaltia hereditària és recessiva) i que manifesten el fenotip associat al gen.

Polimorfisme. Fa referència a l'existència en una població de múltiples al·lels presents en un lloc concret del genoma. És a dir, un polimorfisme és una variació en la seqüència de l'ADN en els cromosomes (locus) entre els individus d'una població. Aquells polimorfismes que afecten la seqüència codificant o reguladora d'un gen, i que produeixen canvis importants en l'estructura de la proteïna o en el mecanisme de regulació de la seva expressió, poden traduir-se en diferents fenotips. Els canvis poc freqüents, amb freqüències al·lèliques <1 %, s'anomenen variants rares.

SNP: S'anomena polimorfisme d'un sol nucleòtid ("Single Nucleotide Polymorphism") aquella variació en la seqüència de

l'ADN que afecta una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G), i que es troba en una freqüència al·lèlica superior a l'u per cent en la població.

Triplet. Seqüència consecutiva de tres nucleòtids.

VUS ***(Variant of Unknown Significance)***. Una variant de significació incerta o desconeguda és aquella que s'identifica a través de proves genètiques però que se'n desconeix l'impacte en la malaltia. Quan la variant no té cap impacte en la salut s'anomena "variant benigna". Quan s'associa amb una malaltia se l'anomena "variant patogènica".

7. Annex. Models de consentiment

7.1. Full de consentiment informat per a la realització de proves genètiques diagnòstiques

D'acord amb el que estableix la Llei 14/2007 de Recerca Biomèdica, sol·licitem el seu consentiment per:
1.- Realitzar l'anàlisi genètica que s'indica més avall. La finalitat és establir les causes genètiques del trastorn o alteració que pateix.
2.- Aquesta anàlisi serà realitzada a XXXXXXXXXXX de l'Hospital XXXXXXXXXXXXX i en cas necessari en altres laboratoris designats pel mateix.
3.- Únicament el personal sanitari degudament autoritzat per l'hospital XXXXXXXXX podrà accedir a les dades personals i als resultats de les proves genètiques.

NOM DEL PACIENT: NHC: PROCEDÈNCIA:

Si ha comprès la informació que se li ha proporcionat, ha resolt qualsevol dubte que pogués tenir i atorga aquest Consentiment per a realitzar proves genètiques en Mostres Biològiques (sang, Teixits I ALTRES fluids biològics) en els termes abans explicats, i signa a continuació aquest consentiment informat en sentit afirmatiu:
Jo
……
(Pare o mare del pacient / custodi legal del pacient (nom i dos cognoms) declaro que he estat informat que……
……
(nom de la persona a qui s'ha de realitzar la prova)

podria estar afectat/ada o ser portador/a d'un trastorn genètic, i que el diagnòstic es basa en els resultats de proves genètiques de laboratori.
Dono consentiment per a realitzar les següents proves genètiques:
en el laboratori de l'Hospital XXXXXXXX, , i en cas necessari en altres laboratoris designats pel mateix per ajudar en el procés diagnòstic.

Data: a……, a…….. de…….. de 20……

Signatura	Signatura
Professional autoritzat	Nom pacient, pare, mare o custodi legal
Sr/Sra	Sol·licita el consentiment:
DNI	DNI

D'acord amb el que estableix la Llei 14/2007 de Recerca Biomèdica, sol·licitem el seu consentiment per, eventualment i en funció dels criteris establerts per a la selecció de mostres, guardar i disposar de material biològic sobrant per fer recerca biomèdica, sense que aquest fet li causi molèsties addicionals.

Les investigacions aniran dirigides a l'estudi de les bases moleculars de les malalties hereditàries amb la finalitat de contribuir a la millora del seu coneixement, diagnòstic, prevenció i/o tractament.
Aquest material biològic passarà a formar part de les Col·leccions de Mostres Biològiques de l'Hospital XXXXXXX, d'acord amb el que estableix l'esmentada Llei. La investigació es realitzarà a les instal·lacions de XXXXXXX i en aquelles altres institucions d'investigació col·laboradores. Tot investigador que sol·liciti la utilització de mostres o de dades per a qualsevol estudi d'investigació ha de disposar de l'aprovació prèvia del Comitè d'Ètica de l'hospital XXXXXXX per a la realització d'aquest. Aquest Comitè vetlla perquè els investigadors desenvolupin els seus estudis seguint sempre les més estrictes normes ètiques i legals.
La identificació de les mostres biològiques serà codificada. Les dades personals que es recullin seran sempre confidencials i processades d'acord amb la Llei 15/1999 de Protecció de Dades de Caràcter Personal. Les dades que ens proporcioni passaran a formar part de l'arxiu Biobanc de l'hospital XXXXXXX, i seran tractades i cedides amb les finalitats indicades en aquest document. Podrà exercir els seus drets d'accés, de rectificació i de cancel·lació del fitxer, obtenir informació sobre l'ús de les seves mostres, així com revocar aquest consentiment en qualsevol moment i sense necessitat d'indicar cap motiu, dirigint-se a la: XXXXXXXXXXX
La cessió de mostres biològiques que vostè realitza és gratuïta i altruista, i per això no obtindrà cap retribució econòmica ni tindrà drets sobre possibles beneficis comercials com a resultat de les investigacions realitzades. En cas de ser necessària alguna mostra addicional, l'hospital XXXXXXXXX podria posar-se en contacte amb vostè per sol·licitar-li novament la seva col·laboració.
Si de la investigació amb les seves mostres s'obtingués informació rellevant per a la seva salut o per a la dels seus familiars, el facultatiu responsable habilitarà els mitjans oportuns per posar-se en contacte amb vostè i oferir-li la possibilitat de conèixer aquesta informació. A l'efecte d'un eventual contacte s'utilitzaran les adreces que figuren en el seu historial. No obstant això, es respectarà el seu dret a decidir que no se li comuniquin els resultats de la investigació en els quals hagin estat utilitzades les seves mostres.

Autoritzo la utilització del material biològic per a la recerca biomèdica	☐ SÍ	☐ NO
Autoritzo rebre la informació rellevant derivada de la recerca	☐ SÍ	☐ NO
Autoritzo ser contactat en cas de necessitar mes informació o mostres addicionals	☐ SÍ	☐ NO

Data: a……..……., a…….. de…….…….. de 20…..

Signatura	Signatura
Professional autoritzat	Nom pacient, pare, mare o custodi legal
Sr/Sra	Sol·licita el consentiment:
DNI	DNI

Si us plau, pregunti al personal sanitari responsable que li ha comunicat aquesta informació sobre qualsevol dubte que pugui tenir, ara o en el futur, en relació amb aquest consentiment.

Moltes gràcies per la seva col·laboració.
Coordinadors: NOM correu i telèfon

7.2. Full de consentiment Informat per a la realització de proves genètiques diagnòstiques mitjançant seqüenciació de nova generació

IDENTIFICACIÓ PACIENT

Nom i Cognoms

Edat

Número història clínica

IDENTIFICACIÓ REPRESENTANT LEGAL *(si és procedent)*

Nom i cognoms

Vincle amb el pacient

En què consisteix?

L'anàlisi molecular mitjançant seqüenciació de nova generació (NGS) permet analitzar un, varis o tots els gens d'una persona amb la finalitat d'identificar si hi ha alguna alteració genètica que pugui ser responsable d'algun tipus de malaltia.

Aquesta anàlisi té com a objectiu analitzar els gens que estiguin relacionats amb el motiu de consulta.

La prova es realitzarà a partir de material genètic procedent d'una mostra biològica obtinguda mitjançant una biòpsia de teixit, sang o altres fluids biològics, en quantitat i qualitat suficients.

L'NGS es realitzarà al Servei XXXXXXXXXXXX de l'Hospital XXXXXXXXXXX i podrà realitzar-se en altres laboratoris escollits pel facultatiu responsable quan l'alteració genètica buscada requereixi que la mostra s'analitzi en un altre centre.

Únicament el personal sanitari autoritzat de l'hospital XXXXXXXXX podrà accedir a les seves dades personals i als resultats de les proves genètiques.

Els resultats de l'NGS se li facilitaran mitjançant el facultatiu que va sol·licitar la realització de les proves genètiques. Aquest facultatiu li podrà donar consell, o bé derivar-lo a una unitat de consell genètic.

Se li informarà de les alteracions genètiques detectades (resultat positiu) a la mostra relacionada amb la malaltia o amb el trastorn que ha motivat l'anàlisi, sempre que aquestes puguin tenir repercussions a la seva salut.

Quines altres coses hauria de tenir en compte?

- Podrà ser necessari sol·licitar i obtenir una nova mostra si la rebuda en el laboratori no reuneix les condicions necessàries per realitzar l'NGS amb èxit.
- La no detecció d'una alteració genètica (resultat negatiu) és a causa que no s'ha trobat cap alteració que s'hagi identificat com a causa de malaltia. Un resultat negatiu no significa que una persona no és portadora d'una alteració genètica, ja que podria no haver estat detectada.
- En ocasions es poden trobar alteracions genètiques de significat incert. Es valorarà la necessitat d'informar-lo, depenent del motiu pel qual s'ha consultat i de l'historial mèdic del pacient.
- En alguns casos pot ser necessari realitzar una anàlisi genètica dels seus pares i d'altres familiars per intentar conèixer les repercussions de les alteracions trobades.
- Aquestes anàlisis poden proporcionar resultats que tinguin implicacions per als seus familiars. La nostra recomanació és que els informi perquè puguin decidir si desitgen acudir a una consulta de genètica per conèixer el seu risc personal, el de la seva descendència i com pot repercutir en el seu estat de salut en un futur.
- L'NGS permet detectar alteracions genètiques no relacionades amb el motiu de consulta. No se li informarà d'aquelles alteracions detectades per les quals no existeix cap tipus d'acció. Si ho desitja, se l'informarà d'aquelles alteracions en què es pugui realitzar algun tipus de tractament i/o acció per intentar evitar que aquestes li causin algun tipus de trastorn.

☐ Sí, desitjo ser informat

☐ No, no desitjo ser informat

- La informació dels resultats és estrictament confidencial i únicament se li facilitarà a vostè.
- Si vostè ha optat per no conèixer la informació de les anàlisis o si vostè mor, pot ser necessari informar els seus familiars. Per aquest motiu, li demanem que ens digui la persona de la seva família amb la qual podríem parlar.

Nom i cognoms:……

Parentesc:……

Adreça:……

Núm. de telèfon:……

- La mostra biològica sobrant es conservarà pel temps que es determini, en cas que fos necessari verificar, completar o ampliar el seu diagnòstic i poder satisfer futures necessitats assistencials de vostè o dels seus familiars. A més, si hi està d'acord, la possible mostra sobrant es guardarà per a futurs estudis de recerca, prèvia autorització del Comitè Ètic de Recerca de l'hospital XXXX.

He estat informat/informada per l'equip mèdic que m'atén que podria estar afectat/afectada o ser portador/portadora d'un trastorn genètic, i de la conveniència de ser sotmès/sotmesa a proves genètiques diagnòstiques mitjançant NGS.

La informació m'ha estat facilitada de manera comprensible i les meves preguntes han estat contestades, per la qual cosa prenc lliurement la decisió d'autoritzar el laboratori de l'hospital XXXXX a realitzar aquestes proves genètiques. No obstant això, podré revocar el meu consentiment en qualsevol moment si aquesta fos la meva voluntat. També podré contactar amb l'equip mèdic per a qualsevol dubte que tingui.

Dono consentiment per realitzar les següents proves genètiques en el Servei de _____i _____ i, en cas necessari, en altres laboratoris designats pel mateix per ajudar en el procés diagnòstic_____.

A……, a…….. de…….. de 20…..

Signatura del pacient o representant
DNI _____

Signatura Metge
Número treballador _____

Autoritzo que les meves mostres biològiques puguin ser conservades i utilitzades per a recerca, prèvia autorització del Comitè Ètic de Recerca de l'hospital XXXX. No obstant això, se'm sol·licitarà un consentiment específic per utilitzar les meves mostres en recerca o per emmagatzemar-les en una col·lecció i/o en un biobanc.

Signatura del pacient i/o representant

Bibliografia

1. Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. Am J Hum Genet 2015;97:199-215.

2. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. Nat Rev Genet. 2011; 12:745-755.

2. Malaltia de Parkinson i altres parkinsonismes

Pau Pastor (a) i Dolores Vilas (b)
(a) Unitat de Trastorns del Moviment. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Mutua de Terrassa.
(b) Unitat de Trastorns del Moviment. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

1. Introducció

La malaltia de Parkinson (MP) afecta entre l'1 i el 2 % de les persones majors de 65 anys. El diagnòstic diferencial de la MP inclou parkinsonismes secundaris, com el vascular o el farmacològic i també parkinsonismes atípics (PA). La majoria de casos de MP o de PA són d'etiologia desconeguda. No obstant això, en les últimes dècades, s'han identificat un important nombre de variants genètiques associades, algunes d'elles amb una clara relació causal, mentre que altres es consideren o bé factors de risc per desenvolupar la malaltia o bé encara no hi ha prou evidència científica per demostrar la seva relació amb la malaltia.

L'objectiu d'aquest capítol és actualitzar el diagnòstic genètic de la MP i dels PA per tal d'elaborar recomanacions per al mateix. Considerarem inici juvenil abans dels 20 anys, primerenc entre els 20 i els 40 anys i adult per sobre dels 40 anys. En alguns casos aclarirem, donada la confusió creada en la literatura, alguns dels gens pels quals no s'ha confirmat que siguin causants de MP o d'altres parkinsonismes.

2. Malaltia de Parkinson

En les últimes dècades, la nostra visió de l'etiologia de la MP ha canviat gràcies als avenços en la genètica. Nombrosos estudis han confirmat com els factors genètics contribueixen a la patogènia de la MP. D'una banda, s'han identificat formes monogèniques de la malaltia, amb patrons d'herència autosòmica dominant, recessiva i, en alguns casos reportats, amb possible herència lligada al cromosoma X. A més, estudis recents de genotipat massiu del genoma (GWAS) han permès identificar variants de risc per desenvolupar MP. Així i tot, les formes hereditàries de la malaltia es consideren rares, estant per sota del 10 %, segons la població estudiada.

En general, la MP genètica és clínicament indistingible de la idiopàtica. No obstant això, al llarg del capítol s'aniran perfilant els fenotips freqüentment associats a gens mutats que poden orientar a una causa genètica. Avui dia l'estudi genètic de pacients amb MP, sobretot en aquells casos amb antecedents familiars de MP o amb inici primerenc, s'ha convertit en pràctica clínica habitual.

En aquest capítol, hem classificat la MP genètica segons el patró d'herència: autosòmic dominant, autosòmic recessiu i lligada al cromosoma X. També descrivim els factors genètics de risc a la MP (Taula I).

2.1. Herència autosòmica dominant (HAD)

Les mutacions dels gens *SNCA* i *LRRK2* estan associades a la MP amb un patró d'herència autosòmica dominant. De fet, les mutacions en el gen *LRRK2* són la causa més freqüent de MP genètica. També s'han identificat mutacions en els gens *VP35* i *EIF4G1* com a responsables de la MP en famílies amb un patró d'herència autosòmic dominant, encara que s'han descrit només famílies aïllades. Recentment, també s'han identificat nous gens associats a la MP autosòmica dominant, com *DNAJC13* i *TMEM230*, però l'evidència del paper causal d'aquestes mutacions és incerta.

2.1.1. *PARK1-SNCAO*

Les mutacions en el gen *SNCA*, que codifica l'a-sinucleïna, van ser les primeres associades a la MP[2]. S'han descrit tant mutacions puntuals com duplicacions i triplicacions del gen, sent aquestes últimes més freqüents. Fins al moment actual s'han descrit 5 mutacions en el gen *SNCA* associades a la MP. Són extremament rares i s'han descrit en famílies aïllades. La mutació p.A53T es va identificar en la família

Contursi a Itàlia, la p.A30P en una família alemanya i la p.E46K en una altra de basca. Clínicament aquests pacients presenten un parkinsonisme greu d'inici precoç, amb bona resposta a levodopa, progressió ràpida i demència freqüent, especialment en el cas de la mutació p.E46K. Recentment, s'han descrit dues mutacions puntuals: p.H50Q i p.G51D. La primera es va identificar en dos pacients britànics amb MP d'inici tardà amb resposta a levodopa i deteriorament cognitiu. La p.G51D es va identificar en una família francesa amb una síndrome parkinsoniana amb piramidalisme d'inici precoç, moderada resposta a levodopa i ràpida progressió[3]. Més freqüents són les duplicacions i les triplicacions en el locus *SNCA*. L'any 2003 Singleton et al. van identificar la triplicació al gen *SNCA* a la família Iowa[4] i, posteriorment, es van identificar duplicacions en altres famílies[5]. La gravetat del fenotip dels pacients amb multiplicacions del gen *SNCA* és proporcional al nombre de còpies del gen. Les duplicacions d'*SNCA* condueixen a un parkinsonisme similar a la MP idiopàtica, mentre que les triplicacions causen una malaltia d'inici més primerenc i més greu, amb major afectació motora, major freqüència de demència i progressió més ràpida[6].

2.1.2. *PARK8-LRRK2*

Les mutacions en el gen *LRRK2*[7-8] són la causa més freqüent de parkinsonisme hereditari i responsables d'una proporció significativa de casos de MP esporàdics. Hi ha set mutacions que es consideren patogèniques: p.N1437H, p.R1441C, p.R1441G, p.R1441H p.Y1699C, p.G2019S, p.I2020T8 i p.S1761R2[9]. Recentment s'han trobat més variants que augmenten el risc de MP, com p.R1628P i p.G2385R.

La mutació més freqüent d'*LRRK2* és la p.G2019S, amb una prevalença global aproximada de l'1 % en pacients amb MP esporàdica i del 4 % en els casos familiars, amb variacions segons la població[10]. Així, la prevalença més elevada d'aquesta mutació és a la població àrab berber del Nord d'Àfrica (fins a 39 % dels esporàdics) i en jueus askenazites (10 % dels esporàdics). A Catalunya la prevalença de la mutació p.G2019S és del 6,4 % en els casos familiars i del 3,4 % en els esporàdics[11]. Pel que fa a la resta de mutacions patogèniques, destaca la p.R1441G com la mutació més prevalent al nord d'Espanya (15 %), especialment al País Basc, on va ser inicialment identificada, encara que la seva prevalença en la població espanyola general és inferior, al voltant del 2,12 %[12].

Les mutacions en el gen *LRRK2* tenen una penetrància variable segons els diferents estudis. La més estudiada, la p.G2019S, presenta una penetrància incompleta depenent de l'edat entorn del 28 % als 59 anys, 51 % als 69 anys i 74 % als 79 anys[10,13]. Això vol dir que una proporció dels portadors asimptomàtics de mutacions del gen *LRRK2* mai desenvoluparan la malaltia. Aquesta dada és molt important de cara a informar sobre el risc genètic als familiars sans. La penetrància de les mutacions al gen *LRRK2* és desconeguda a Catalunya.

En general, la MP associada a l'*LRRK2* és clínicament indistingible de la MP idiopàtica. No obstant això, s'han descrit algunes diferències respecte a la MP idiopàtica, com una evolució més benigna, una major freqüència de distonia, una menor freqüència de deteriorament cognitiu, menor freqüència d'hipòsmia i menor freqüència de trastorn de la son REM[10,11,14]. També s'ha suggerit que el tremolor en abducció-adducció en extremitats inferiors podria ser un tret clínic per identificar alguns pacients amb la mutació p.G2019S[10]. L'edat d'inici de la MP-*LRRK2* és similar a la MP idiopàtica (55-60 anys), però poden haver-hi casos d'inici jove esporàdics o familiars.

2.1.3. *PARK17-VPS35*

L'any 2011 es va identificar la mutació p.D620N en el gen *VPS35* en dues famílies d'Àustria i Suïssa amb MP amb un patró d'herència autosòmica dominant. Aquesta mutació representa menys de l'1 % dels casos familiars de MP. El quadre clínic associat a aquesta mutació és similar a la MP idiopàtica, encara que la informació clínica de què disposem és molt limitada.

2.1.4. *PARK18-EIF4G1*

Al 2011 també es van identificar dues mutacions (p.R1205H i p.A502V) en el gen del factor d'iniciació de la traducció eucariòtic 4-gamma (*EIF4G1*) com una nova causa de parkinsonisme en algunes famílies[15]. El quadre clínic d'aquests portadors consisteix en una MP d'inici tardà que respon a levodopa, similar a la MP idiopàtica. No obstant això, estudis recents han detectat mutacions originalment descrites com patogèniques en controls sans, de manera que el paper del

gen *EIF4G1* a la MP és qüestionable[16].

2.2. Herència autosòmica recessiva (HAR)

Les mutacions que més freqüentment s'associen a la MP amb un patró d'HAR recessiu són aquelles en els gens *Parkin*, *PINK1* i *DJ-1*. Més recentment, s'han identificat algunes mutacions en el gen *DNAJC6* en algunes famílies amb parkinsonisme i s'han proposat altres gens com *SYNJ1*, *VPS13C* i *PTRHD1*, associats a parkinsonisme, encara que, de moment, no hi ha prou evidència científica per considerar-los causals.

2.2.1. *PARK2-Parkin*

Les mutacions al gen *Parkin* són la causa més freqüent de MP d'inici primerenc amb herència autosòmica recessiva. Generalment comença a la segona o a la tercera dècada. La freqüència és del 3,7-14 % dels casos esporàdics d'inici primerenc i del 3,4-34 % en casos familiars. Fins ara s'han detectat 70 mutacions en el gen *Parkin*, incloent-hi alteracions en el nombre de còpies d'exons (delecions i duplicacions). Els pacients presenten un parkinsonisme d'inici a la tercera o quarta dècada, lentament progressiu, i una excel·lent resposta al tractament dopaminèrgic sense deteriorament cognitiu. La distonia —sobretot d'una extremitat inferior— és una presentació freqüent. Les fluctuacions motores i les discinèsies de pic de dosi apareixen de forma precoç. Alguns pacients poden presentar signes atípics com alteració psiquiàtrica, cerebel·losa, neuropatia o hiperreflexia[17]. Un 3 % presenten signes atípics, com *anterocolli*, *retrocolli*, signes piramidals, espasticitat o fenomen de mà aliena[18].

2.2.2. *PARK-PINK1*

Les mutacions al gen *PINK1* són la segona causa de MP autosòmica recessiva d'inici primerenc, després de les mutacions en *Parkin*[19], i també s'ha descrit en alguns casos esporàdics. Aquests pacients presenten un quadre similar a les mutacions del gen *Parkin*: inici primerenc, bona resposta a levodopa i progressió lenta. També s'han descrit casos amb trets atípics com distonia prominent, alteracions cognitives i psiquiàtriques.

2.2.3. *PARK7-DJ1*

DJ-1 és el tercer gen associat amb la MP autosòmica recessiva però en menys de l'1 % dels casos de MP d'inici primerenc[20].

2.2.4. *PARK-DNAJC6*

En els últims anys s'han descrit mutacions al gen *DNAJC6* en algunes famílies amb parkinsonisme. En aquests casos el parkinsonisme és d'inici juvenil, amb ràpida progressió i escassa resposta a levodopa. En alguns casos hi ha piramidalisme, distonia, epilèpsia i retard mental. No obstant això, també hi ha casos descrits entre la tercera i en la cinquena dècada de la vida, amb lenta progressió i bona resposta a levodopa, és a dir, similar a la MP d'inici primerenc[21].

2.3. Herència lligada a l'X

PARK-RAB39B

S'han descrit només dues famílies amb mutacions en el gen *RAB39B* associades a discapacitat intel·lectual lligada al cromosoma X i MP d'inici primerenc. També s'ha identificat una mutació nova en aquest gen en un pacient amb MP d'inici primerenc, amb resposta a la levodopa, encara que també presentava alteracions de conducta[22].

2.4. Gens de risc

Les mutacions al gen de la glucocerebrosidasa (GBA) en homozigosi causen la malaltia de Gaucher. Les mutacions en heterozigosi del gen GBA són el factor de risc genètic més freqüent per a la MP i la demència per cossos de Lewy[23]. Els familiars de pacients amb malaltia de Gaucher tenen 2,2-13,6 més risc de desenvolupar MP que la població general[24]. Diversos estudis han detectat l'acumulació de mutacions de GBA en pacients amb MP (7 %) en comparació amb controls, sobretot en població Askenazi (20 %)[25]. A la població catalana el 9,8 % dels pacients tenen alguna mutació en el gen GBA, i les mutacions més freqüents són p.N370S i p.L444P, que representen la meitat dels casos[26]. Clínicament, la MP associada a mutacions de GBA es presenta a una edat més primerenca, major deteriorament cognitiu i disautonomia. De fet, el risc de presentar MP entre els portadors de certes

variants a GBA és molt alt, amb OR oscil·lant entre 6,98 en els casos esporàdics i 8,85 en els casos familiars[27].

3. Parkinsonismes atípics

A més de la MP, hi ha altres formes esporàdiques i familiars de parkinsonismes atípics (PAs) que en conjunt presenten dues diferències respecte a la MP: la manca de bona resposta a la levodopa i la presència d'altres signes i símptomes que no estan presents a la MP. A continuació exposem les causes més freqüents de PAs juntament a una actualització de factors genètics associats i recomanacions sobre quan s'hauria de fer el diagnòstic genètic.

En alguns casos els PAs d'origen genètic presenten altres signes neurològics prominents, com és la distonia, en els quals el parkinsonisme no és el signe predominant. Aquestes patologies es tracten en més detall en altres capítols. En aquestes guies no parlarem de malalties neurològiques que es poden presentar com un PA en els quals la causa genètica no és la causa més freqüent, com serien la malaltia de Creutzfeldt-Jackob, la hidrocefàlia normotensiva, intoxicacions, malaltia vascular cerebral, tumors cerebrals, malalties paraneoplàstiques o la malaltia de Whipple, entre altres.

3.1. Parkinsonismes atípics més prevalents

3.1.1. Paràlisi supranuclear progressiva i degeneració corticobasal

FORMES ESPORÀDIQUES

La paràlisi supranuclear progressiva (PSP) i la degeneració corticobasal (DCB) són malalties neurodegeneratives generalment esporàdiques que es caracteritzen pel dipòsit de proteïna tau al cervell[28]. La PSP es caracteritza per un trastorn de la marxa amb caigudes, rigidesa axial i paràlisi de la mirada vertical predominantment inferior. La DCB es presenta amb parkinsonisme, apràxia, mioclònies i alteració sensitiva asimètrica. No obstant això, ambdues entitats comparteixen un variat espectre de fenotips (parkinsonisme, afàsia i trastorn conductual frontal) i fins i tot poden presentar-se amb els fenotips intercanviats (PSP amb fenotip corticobasal i DCB amb fenotip PSP).

La prevalença d'aquestes malalties és del 10,8/100,000[30]. Neuropatològicament estan considerades com a taupaties 4R, que són malalties caracteritzades per tenir dipòsits anòmals de proteïna tau en neurones i/o glia entre les quals també trobem l'espectre de la degeneració lobular frontotemporal (DFT)[29]. La seva causa és desconeguda però alguns factors genètics poden augmentar-ne el risc com és la inversió d'un fragment del cromosoma 17 de 900 kb (anomenat haplotip H1) que conté, entre altres, el gen de la proteïna tau (MAPT). El genotip H1/H1 del gen MAPT està present en un 60 % dels controls sans i en el 90 % dels subjectes amb PSP o DCB, indicant que probablement conté un factor de risc no identificat per aquestes malalties[31-32].

FORMES FAMILIARS

S'han descrit famílies amb individus amb inici anterior als 60 anys amb fenotips de PSP, DCB i/o casos amb mutacions al gen *MAPT*. El 99 % de les mutacions del gen *MAPT* es localitzen als exons 9, 10, 12 i 13. Aquestes mutacions normalment són de *splicing* (alteren el processament de l'ARN missatger de *MAPT* i produeixen dipòsit de tau en la isoforma més llarga de 4 repeticions, o 4R).

S'han descrit alguns individus portadors de l'expansió del gen C9orf72 que presenten un deteriorament cognitiu frontotemporal amb o sense signes de motoneurona i parkinsonisme en el 30 % (a vegades molt semblant a la PSP) i amb història familiar d'esclerosi lateral amiotròfica i/o demència frontotemporal. Normalment, aquests malalts presenten una atrofia cervelletosa a la RNM cerebral[33].

3.1.2. Atròfia multisistèmica

L'atròfia multisistèmica (AMS) és una malaltia neurodegenerativa associada a dipòsit d'alfa-sinucleïna de forma predominant en cèl·lules glials (tot i que també neuronal), fet que fa que es classifiqui juntament amb la MP com a alfasinucleïnopatia. La causa és desconeguda i presenta una incidència anual de 3/100.000[34]. Un estudi multicèntric no va detectar cap factor de risc genètic associat a l'AMS[35]. De

fet, l'anàlisi de la mateixa mostra va trobar una estimació de l'heretabilitat molt baixa per AMS entre generacions[36]. Variants genètiques al gen coenzim Q2 (*COQ2*) s'han proposat com a factor de risc per AMS, però únicament s'han associat amb AMS en població asiàtica, mentre que estudis posteriors en poblacions americanes i europees no han confirmat aquesta associació[37].

La necessitat de cribratge de gens involucrats en atàxies hereditàries en AMS, sobretot en la forma cerebel·losa (AMS-C) és controvertida. Així, durant anys s'ha considerat innecessari analitzar els gens de les atàxies espinocerecel·loses (SCAs) en individus amb característiques típiques d'AMS, però un estudi en població coreana ha trobat mutacions en gens causants de SCAs en el 7,3 % dels malats amb AMS, sent el gen SCA17 responsable de més de la meitat dels casos amb mutacions[38-39]. Malgrat tot, en estudis anteriors la freqüència de mutacions en gens de SCAs en AMS ha estat rara o fins i tot absent[40].

L'AMS es pot confondre en ocasions amb altres causes de tremolor, parkinsonisme i atàxia. Una d'elles és la síndrome de tremolor-atàxia associada al X-fràgil (FXTAS)[41].

3.2. Parkinsonismes atípics infreqüents d'origen genètic

3.2.1. Síndrome de tremolor-atàxia associada a l'X-fràgil (FXTAS)

Els homes portadors d'un al·lel premutat (55–199 repeticions) del gen *FMR1* tenen un risc significatiu de presentar un quadre d'inici tardà caracteritzat per una atàxia, parkinsonisme, disautonomia, neuropatia perifèrica i alteració cognitiva generalment de tipus frontosubcortical amb símptomes psiquiàtrics. Aquest fenotip és diferent del que es veu als nens amb un rang patològic de repeticions (>200 repeticions), anomenat síndrome de l'X-fràgil (FXS). La ressonància magnètica mostra alteracions de substància blanca sobretot periventricular i als peduncles cervelletosos mitjos en el 64 % dels malalts amb FXTAS[42].

3.2.2. Malaltia de Wilson

La MW pot simular qualsevol trastorn del moviment. Aquesta malaltia es revisa al capítol de distonia.

3.3. Parkinsonismes atípics molt infreqüents d'origen genètic

3.3.1. Parkinsonismes atípics familiars d'herència recessiva i inici primerenc

Dins d'aquest grup hi destaquem: el parkinsonisme juvenil amb piramidalisme associat amb mutacions al gen *FBOX7* (PARK15), parkinsonisme d'inici primerenc associat a mutacions al gen *DNAJC6* (PARK19), i parkinsonisme juvenil associat amb mutacions al gen *SYNJ1* (PARK20).

3.3.2. Parkinsonismes complexos amb neurodegeneració associada a dipòsits de ferro (NBIA)

Les NBIA es revisen al capítol de la distonia.

3.3.3. Altres parkinsonismes atípics familiars infreqüents que es poden acompanyar de parkinsonisme atípic

La síndrome de Perry està produïda per mutacions a la dinactina (*DCTN1*). Té una herència autosòmica dominant i els malalts presenten parkinsonisme, hipoventilació central, pèrdua de pes i alteracions psiquiàtriques. A vegades podem mostrar un fenotip similar a la PSP.

La leucoencefalopatia de l'adult amb esferoides axonals i glia pigmentada (ALSP) és deguda a mutacions al gen *CSF1R* i es presenta amb parkinsonisme, alteracions psiquiàtriques i deteriorament cognitiu frontotemporal.

Les mutacions en el gen de la *polymerase gamma* (*POLG*) produeix sobretot oftalmoplegia familiar progressiva i atàxia però també poden donar lloc a un parkinsonisme atípic.

Altres malalties metabòliques amb herència autosòmica recessiva que poden debutar amb parkinsonisme atípic són la malaltia de Gaucher (gen GBA), el Niemann-Pick tipus C (gens *NPC1* i *NPC2*) i la xantomatosi cerebrotendinosa (gen *CYP27A1*)[43].

4. Taules

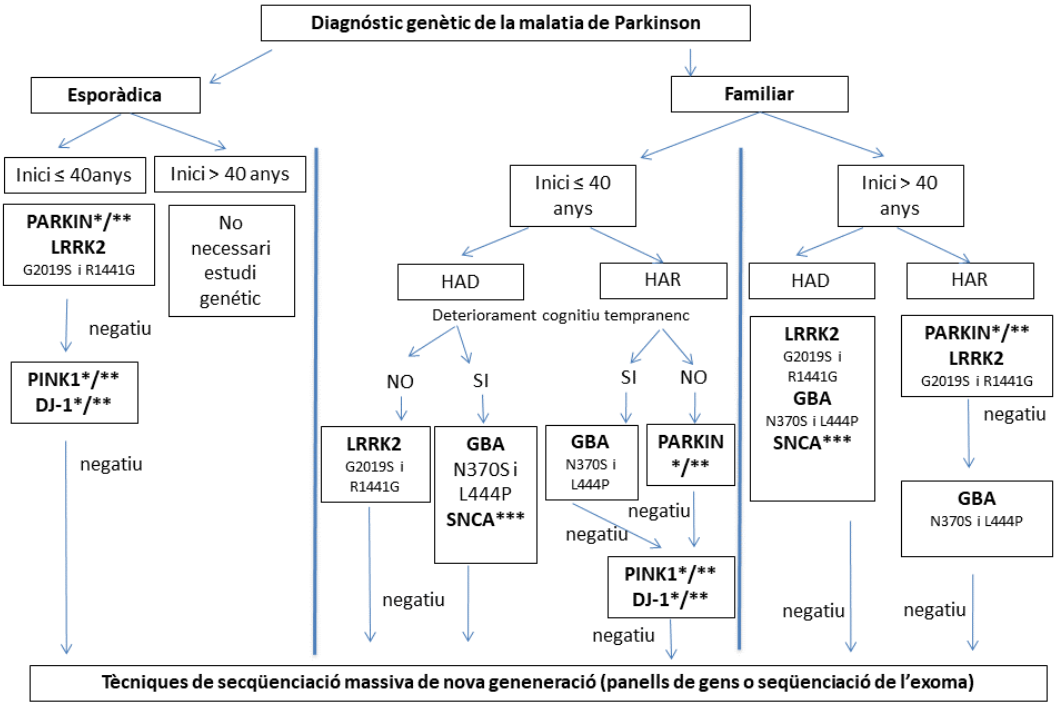
Taula I. Malaltia de Parkinson genètica

Denominació	Locus	Gen	Herència
PARK1	4q21	*SNCA*	HAD
PARK2	6q25.2-q27	*Parkin*	HAR
PARK4	Duplicacions and triplicacions	*SNCA*	HAD
PARK6	1p36	*PINK-1*	HAR
PARK7	1p36	*DJ-1*	HAR
PARK8	12q12	*LRRK2*	HAD
PARK9	1p36	*ATP13A2*	HAR
PARK15	22q12.3	*FBX07*	HAR
PARK17	16q11.2	*VPS35*	HAD
PARK18	3q27.1	*EIF4G1*	HAD
PARK-19	1p31.3	*DNAJC6*	HAR
PARK-CHCHD2	7p11.2	*CHCHD2*	HAD
PARK-RAB39B	Xq28	*RAB39B*	Lligada a X

HAD: herència autosòmica dominant; HAR: herència autosòmica recessiva.

5. Algoritmes

Figura 1. Algoritme de diagnòstic genètic en la malaltia de Parkinson



HAR: herència autosòmica dominant; HAR: herència autosòmica recessiva, (*): seqüenciació completa; (**): detecció del augment/disminució del nombre de copies d'exons (***): detecció de l'augment/disminució del nombre de còpies del gen.

Bibliografia

1. Lin MK, Farrer MJ. Genetics and genomics of Parkinson's disease. Genome Med. 2014 Jun 30;6(6):48.

2. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alphasynucleingene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997 Jun 27;276(5321):2045-7.

3. Lesage S, Anheim M, Letournel F, et al. G51D a-synuclein mutation causes a novel Parkinsonian-pyramidal syndrome. Ann Neurol. 2013;73:459–471.

4. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. Science. 2003;302:841.

5. Ibáñez P, Bonnet AM, Débarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. Lancet. 2004;364:1169–1171.

6. Fuchs J, Nilsson C, Kachergus J, et al. Phenotypic variation in a large Swedishpedigree due to SNCA duplication and triplication. Neurology. 2007 Mar 20;68(12):916-22.

7. Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. Neuron. 2004 Nov 18;44(4):595-600.

8. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron. 2004 Nov 18;44(4):601-7.

9. Li JQ, Tan L, Yu JT. The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism. Mol Neurodegener 2014;9:47.

10. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. Lancet Neurol 2008;7(7):583-90.

11. Gaig C, Ezquerra M, Marti MJ, et al. LRRK2 mutations in Spanish patients with Parkinson disease: frequency, clinical features, and incomplete penetrance. Arch Neurol 2006;63(3):377-82.

12. Diez-Fairen M, Benitez BA, Ortega-Cubero S, et al. Pooled-DNA target sequencing of Parkinson genes reveals novel phenotypic associations in Spanish population. Neurobiol Aging. 2018 Oct;70:325.

13. Lee AJ, Wang Y, Alcalay RN, et al. Penetrance estimate of LRRK2 p.G2019S mutation in individuals of non-Ashkenazi Jewish ancestry. Mov Disord. 2017 Oct;32(10):1432-1438.

14. Pont-Sunyer C, Iranzo A, Gaig C, et al. Sleep Disorders in Parkinsonian and Nonparkinsonian LRRK2 Mutation Carriers. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0132368.

15. Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilariño-Güell C, et al. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease. Am J Hum Genet. 2011 Sep 9;89(3):398-406.

16. Siitonen A, Majounie E, Federoff M, et al. Mutations in EIF4G1 are not a common cause of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:e59.

17. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? Ann Neurol. 2003;54:176–185.

18. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, et al. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. Mov Disord. 2018 May;33(5):730-741.

19. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science. 2004 May 21;304(5674):1158-60.

20. Bonifati V, Rizzu P, Squitieri F, et al. DJ-1(PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. Neurol Sci. 2003 Oct;24(3):159-60.

21. Olgiati S, Quadri M, Fang M, et al. DNAJC6 mutations associated with early onsetParkinson' s disease. Ann Neurol. 2015;65:1353.

22. Giannandrea M, Bianchi V, Mignogna ML, et al. Mutations in the small GTPase gene RAB39B are responsible for X-linked mental retardation associated with autism, epilepsy, and macrocephaly. Am J Hum Genet. 2010 Feb 12;86(2):185-95.

23. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis o glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1651-61.

24. Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, LaMarca ME, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. Mol Genet Metab. 2004 Jan;81(1):70-3.

25. Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. Neurology. 2006 Sep 12;67(5):908-10. Epub 2006 Jun 21.

26. Setó-Salvia N, Pagonabarraga J, Houlden H, et al. Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. Mov Disord. 2012 Mar;27(3):393-9.

27. Lesage, 2011. Lesage S, Condroyer C, Klebe S, et al. EIF4G1 in familial Parkinson's disease: pathogenic mutations or rare benign variants? Neurobiol Aging 2012;33:2233.e1–2233.e5.

28. Boeve, B.F., Lang, A.E., Litvan, I., 2003. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. Ann. Neurol. 54 Suppl 5, S15-9.

29. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. CNS Drugs. 2010 May;24(5):375-98.

30. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríquez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes.

Neurology. 2016 May 3;86(18):1736-43.

31. Conrad, C., Andreadis, A., Trojanowski, J. Q., Dickson, D. W., Kang, D., Chen, X., Wiederholt, W., Hansen, L., Masliah, E., Thal, L. J., Katzman, R., Xia, Y., Saitoh, T. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. Ann. Neurol. 41: 277-281, 1997.

32. Razquin C, Ortega-Cubero S, Rojo-Bustamante E, Diez-Fairen M, Lorenzo E, Alonso E, Ezquerra M, Ross OA, Carcel M, Lorenzo-Betancor O, Soto AI, Burgess JD, Ertekin-Taner N, Dickson DW, Pastor MA, Tolosa E, Pastor P. Target-enriched sequencing of chromosome 17q21.31 in sporadic tauopathies reveals no candidate variants. Neurobiol Aging. 2018 Jan 11. pii: S0197-4580(17)30423-2.

33. Wilke C, Pomper JK, Biskup S, Puskás C, Berg D, Synofzik M. Atypical parkinsonism in C9orf72 expansions: a case report and systematic review of 45 cases from the literature. J Neurol. 2016 Mar;263(3):558-74.

34. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and múltiple systema atrohpy in Olmsted County, Minnesote, 1976 to 1990. Neurology 1997; 49(5):1284-8.

35. Sailer A, Scholz SW, Nalls MA, et al. A genome-wide association study in multiple system atrophy. Neurology. 2016 Oct 11;87(15):1591-1598.

36. Federoff M, Price TR, Sailer A, et al. Genome-wide estimate of the heritability of Multiple System Atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Jan;22:35-41.

37. Quinzii CM, Hirano M, DiMauro S. Mutant COQ2 in multiple-system atrophy. N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):81-2.

38. Kim HJ, Jeon BS, Shin J, et al. Should genetic testing for SCAs be included in the diagnostic workup for MSA? Neurology. 2014 Nov 4;83(19):1733-8.

39. Li M, Ma Q, Zhao X, et al. Dilemma of multiple system atrophy and spinocerebellar ataxias. J Neurol. 2018 Apr 26. doi: 10.1007/s00415-018-8876-x.

40. Stemberger S, Scholz SW,. Singleton AB, Wenning GK. Genetic players in multiple system atrophy: unfolding the nature of the beast. Neurobiol Aging. 32 (2011) 1924.e5–1924.e14.

41. Kamm C, Healy DG, Quinn NP, et al. The fragile X tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA Study Group. Brain. 2005 Aug;128(Pt 8):1855-60.

42. Juncos JL, Lazarus JT, Graves-Allen E, et al. New clinical findings in the fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS). Neurogenetics. 2011 May;12(2):123-35.

43. Deutschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. Eur J Neurol. 2018 Jan;25(1):41-58.

3. Corees hereditàries

Berta Pascual-Sedano
Unitat de Trastorns del Moviment. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. Introducció

La corea consisteix en moviments involuntaris, breus, aleatoris, que poden afectar qualsevol grup muscular, fluint de forma impredictible d'una part del cos a una altra. Els moviments coreics estan presents en repòs, augmenten amb maniobres de distracció, es poden suprimir parcialment i amb freqüència desapareixen durant el son. El diagnòstic diferencial de les síndromes coreiques és molt ampli, incloent tant quadres de causa genètica com formes adquirides (induïdes per fàrmacs, per malaltia cerebrovascular, lesions ocupants d'espai, corea autoimmune i paraneoplàsica, de causa infecciosa, encefalopaties tòxiques i metabòliques...). Aquest capítol se centrarà fonamentalment en les corees genètiques, passant superficialment per aquelles corees de causa no genètica.

La malaltia de Huntington (MH) és la causa més freqüent de corea genètica, però altres malalties heredodegeneratives també poden cursar amb corea: d'una banda, determinades entitats poden imitar la presentació de la MH, les quals es denominen processos Huntington-like (HDL)[1]. D'altra banda, hi ha un altre grup de trastorns hereditaris que no es consideren HDL però que són típicament coreïformes i, per últim, hi ha altres malalties hereditàries que poden cursar amb corea, però en què la corea no és la clínica predominant i forma part d'un espectre clínic mes ampli. Cada bloc d'aquests processos serà abordat en diferents apartats d'aquest capítol, on es descriuran de manera molt resumida les principals característiques de cada malaltia.

El capítol inclou una taula resum dels gens implicats en els diferents processos, i una altra taula amb les proves complementàries que poden ser d'ajuda en el diagnòstic dels trastorns coreïformes hereditaris. Al final del capítol s'han elaborat dos algoritmes diagnòstics de les corees hereditàries.

2. Malaltia de Huntington

La Malaltia de Huntington (MH) és el paradigma de malaltia coreica. La seva prevalença és d'entre 3 i 7 casos per cada 100.000 habitants. És un procés neurodegeneratiu d'herència autosòmica dominant (AD) produït per l'expansió del trinucleòtid CAG en el gen *IT15* del cromosoma 4p16.2, que codifica la huntingtina (*HTT*), proteïna citoplasmàtica que intervé en l'autofàgia cel·lular selectiva. La malaltia s'associa amb penetrància completa quan les repeticions són majors o igual a 40, i amb penetrància reduïda quan són entre 36 i 39[2]. A més de la característica corea, la MH es caracteritza per l'existència de demència i trastorns conductuals i psiquiàtrics. L'inici dels símptomes sol ser entre els 30 i els 50 anys, però l'expansió repetida del trinucleòtid CAG pot determinar l'edat d'inici, per la qual cosa existeixen la MH d'inici juvenil (variant de Westphal, en la qual el parkinsonisme pot ser predominant) i la MH d'inici tardà (en la setena o vuitena dècada de la vida). Amb freqüència existeix atròfia dels nuclis caudat i putamen des d'estadis mitjans de la malaltia.

El test genètic molecular de la MH s'usa tant per al diagnòstic de la malaltia com per al test predictiu de subjectes en risc[3]:

Test genètic diagnòstic per la MH

Es realitza en subjectes simptomàtics. Els símptomes han d'incloure signes motors inequívocs. Els trastorns anímics, els canvis de personalitat o els trastorns cognitius amb història familiar positiva però sense signes motors no són prou específics per justificar un test genètic diagnòstic. En tals circumstàncies, si el subjecte desitja un test genètic, ha de remetre's a una Unitat de Consell Genètic.

Test predictiu (subjectes amb risc per la MH)

Proveeix informació sobre si es desenvoluparan símptomes en el futur i, d'acord amb les guies internacionals, solament pot sol·licitar-se mitjançant una Unitat de Consell Genètic[4]. Les guies dels tests predictius per a la MH van ser publicats per primera vegada el 1994 per un comitè *ad hoc* compost per representants de la Federació Mundial de Neurologia (WFN) i

l'Associació International de Huntington (IHA) poc després de la identificació de la mutació genètica per la MH[5]. Les directrius es componen d'una sèrie de recomanacions i comentaris a les recomanacions. Aquestes guies es van revisar quasi 20 anys després per la Xarxa Europea de Malaltia de Huntington (EHDN)[4].

3. Fenocòpies de la corea de Huntington (Huntington-like disorders, HDL)

Davant el diagnòstic d'una corea, una vegada s'ha exclòs la MH, s'han de descartar en primer lloc aquelles entitats denominades fenocòpies de la MH, denominades també Huntington-like disorders, o HDL. Es tracta de malalties clínicament indistingibles de la MH i que comparteixen un patró d'herència dominant. És a dir, poden associar –a més de la corea— una combinació de símptomes cognitius, psiquiàtrics i d'altres trastorns del moviment. Aproximadament entre l'1 % i el 7 % dels subjectes amb síndrome de tipus MH no té la MH[1].

Hi ha cinc entitats principals considerades HDL i de les quals es coneix el gen causant, que es descriuen breument a continuació:

Huntington-disease-like 1; HDL1(*PRNP*) (herència AD)
Malaltia priònica familiar rara descrita el 2001, causada per mutacions (expansions de repeticions d'octapèptids) en el gen *PRNP* de la proteïna priònica (PrP)[6]. En comparació amb la MH, aquesta és una condició molt poc freqüent. Indistingible de la MH, associa a més de corea trastorns psiquiàtrics amb canvis prominents de personalitat, deterioració cognitiva, rigidesa i disàrtria, atàxia de tronc i extremitats i crisis epilèptiques. L'edat d'aparició és l'edat adulta precoç, lleugerament menor en comparació amb HD (mitjana d'edat de 30 anys). Curs progressiu, amb un temps mitjà de supervivència d'1-10 anys.

Huntington-disease-like 2; HDL2 (*JPH3*) (herència AD)
Mutació (expansió de repetició de triplet CTG-CAG) en el gen *JPH3*, que codifica la juntofilina. El rang d'al·lels normal és de 6-28 triplets, i en la repetició patològica les expansions oscil·len entre 40 i 59 triplets. La seva penetrància és alta i hi ha una correlació negativa amb l'edat d'inici, una mica més gran que en la MH; l'edat mitjana d'inici és en la quarta dècada, però també hi ha variants d'inici juvenil. Només s'ha descrit en pacients d'origen africà, fet que suggereix un efecte fundador. Poden existir acantòcits en sang perifèrica[6]. Clínicament, la forma clàssica d'HDL2 pot ser indistingible de la MH amb símptomes similars motors cognitius i psiquiàtrics. No obstant això, hi ha casos d'inici en adults amb una síndrome rígida-acinètica marcada i corea insignificant. La malaltia condueix a la mort en 10-20 anys.

Atàxia espinocerebel·losa 17; SCA17 (Huntington-disease-like 4, HDL4) (*TBP*) (herència AD)
Es produeix per expansions de repeticions identificades en 1999 dels trinucleòtids CAG o CAA en el gen *TBP*, que codifica la proteïna d'unió a la caixa TATA. SCA17 és la causa més comuna d'HDL entre els blancs[7]. La corea pot ser el símptoma principal, però habitualment es manifesta amb símptomes greus que associen atàxia d'extremitats. Hi ha diverses diferències entre SCA17 i altres malalties de poliglutamina; el fenotip clínic de la SCA17 és complex i variable, i es considera HDL perquè en alguns casos se superposa al de la MH. També, en comparació amb altres subtipus de SCA causats per expansions de repeticions de trinucleòtids, l'anticipació en les famílies de SCA17 és rara a causa de l'estructura característica del gen TBP. Finalment, en la SCA17 sovint es donen problemes diagnòstics a causa de la falta de penetrància[8].

Chromosome 9 open reading frame 72 (*C9orf72*) (herència AD)
Les expansions de repeticions d'hexanucleòtid GGGGCC en el gen *C9orf72* van ser identificades per primera vegada el 2014 en cohorts d'ascendència europea i es consideren la causa més freqüent de demència frontotemporal (DFT) i d'esclerosi lateral amiotròfica (ELA), tant autosòmica dominant com esporàdica[9]. També, en algunes poblacions, especialment d'ascendència europea, aquesta sembla ser la causa més freqüentment identificada de la corea no MD[10]. L'edat d'aparició pot ser en la infància, o més freqüentment en edat mitjana. Es caracteritza per signes prominents del lòbul frontal en combinació amb trastorns del moviment (corea, distonia, mioclònies, atàxia i parkinsonisme). La corea pot ser marcada a la part inferior facial o més greu a les extremitats, com és habitual a la MD. L'atròfia del lòbul temporal en la neuroimatge pot ser una eina de diagnòstic útil, així com els signes de motoneurona

superior, encara que no sempre estan presents.

Atròfia dentatorubropalidoluisiana; DRPLA (*ATN1*) (herència AD)
Repeticions del trinucleòtid CAG en el gen *ATN1*, que codifica l'atrofina. Atàxia complexa (associada sovint amb altres símptomes neurològics). Trastorn rar, alta prevalença en japonesos i de clínica molt heterogènia. A més de corea, pot existir parkinsonisme, demència, mioclònies, paràlisi supranuclear de la mirada i símptomes psiquiàtrics i epilèpsia (sobretot en joves). Es tracta d'un desafiament diagnòstic a causa de la presentació heterogènia i la superposició simptomàtica amb altres atàxies espinocerebel·loses. Els símptomes varien segons l'edat d'inici, amb una edat mitjana d'inici de 31 anys[11].

En el cas de la Huntington-disease-like 3; HDL3 (herència AR), el gen encara no s'ha localitzat i solament s'ha descrit en una família, pel que molts autors proposen eliminar-la. S'inicia en la infància (3-4 anys), i associa distonia, atàxia, espasticitat i mutisme.

4. Altres trastorns coreïformes hereditaris

En aquest apartat es descriuen breument alguns processos hereditaris en els quals la corea és habitualment el símptoma predominant, bé de manera aïllada o bé en combinació amb altres trastorns del moviment[12].

Corea-acantocitosi (CHAC) (neuroacantocitosi) (*VPS13A*) (herència AR)[13]
Mutacions en el gen *VPS13A*, que codifica la proteïna coreïna (absent en la majoria de pacients). S'afecten múltiples sistemes orgànics, però fonamentalment el sistema nerviós central i perifèric. Fenotip predominant: corea. A més, existeix distonia bucal ("feeding dystonia") i parkinsonisme ocasional. També pot haver-hi discinèsies orofacials, mutilació perioral, crisis epilèptiques (de vegades el primer símptoma), lleu a moderat trastorn cognitiu, tics, miopatia i símptomes psiquiàtrics. Es caracteritza per augment de CKs i amb freqüència s'observen acantòcits (eritròcits espiculats) en sang perifèrica. La RM cerebral pot tenir similituds amb la MH, amb degeneració i atròfia dels nuclis caudats.

Síndrome de McLeod (MLDCS) (*XK*) (herència lligada a X)[13]
Mutació en el gen *XK*, que codifica un antigen del grup sanguini Kell. Es tracta d'una malaltia rara i progressiva que es desenvolupa a partir dels 40 anys aproximadament i que comparteix importants similituds amb la MH, amb manifestacions neurològiques, neuromusculars i cardiològiques molt variades: el fenotip predominant és la corea, però associa símptomes conductuals i psiquiàtrics, crisis epilèptiques, miopatia, polineuropatia axonal (arreflèxia), cardiomiopatia, arrítmies cardíaques i neuropatia. La coreïna està present, i associa sovint acantòcits en sang perifèrica.

Corea hereditària benigna; BHC (*NKX2*) (herència AD)
Mutació en el gen *NKX2*, que codifica el factor 1 de transcripció tiroidal (TITF1), implicat en diverses vies moleculars importants essencials per la morfogènesi del cervell, tiroide i pulmó[14]. És un trastorn rar. A més de la corea benigna hereditària aïllada (13 %), mutacions del gen *NKX2* poden produir hipotiroïdisme i problemes respiratoris, manifestant-se en la síndrome cervell-pulmó-tiroides (50 %) i malaltia cerebral i tiroidal (30 %). Tots d'inici en la infància, amb hipotonia i retard motriu, amb corea com a fenotip predominant, però podent coexistir atàxia, distonia i mioclònies. La progressió és mínima o nul·la cap a la vida adulta amb funció cognitiva normal, encara que hi ha un fenotip que pot associar trastorn obsessiu-compulsiu i alteracions esquelètiques.

Discinèsia familiar amb mioquímia facial; FDFM (*ADCY5*) (herència AD)
La condició va ser descrita per primera vegada el 2001, i la mutació causant va ser descoberta posteriorment en el gen *ADCY5*, que codifica l'adenilat ciclasa 5[15], i que també s'ha identificat com a causa de corea hereditària benigna familiar i esporàdica[16]. Fenotip predominant: corea, que pot coexistir amb distonia i mioclònies. Inici en la infància de moviments coreïformes o distònics involuntaris (de vegades paroxístics, particularment a la nit) que afecten les extremitats i la cara. Els moviments facials abans que mioquímia semblen ser de tipus distònic o coreic, amb predomini a la meitat inferior facial, en contrast amb la MH. S'observa amb freqüència hipotonia i, malgrat això, és típica la hiperreflèxia. La cognició és normal o pot estar alterada de grau lleu a moderat, però no sembla empitjorar amb el temps. Els trastorns del moviment progressen durant els primers anys i es pot desenvolupar

dificultat per caminar i per parlar, però després s'estabilitzen[9].

Discinèsies paroxístiques (*PRRT2*, *SLC2A1*, *PNKD*) (herència AD, a vegades esporàdiques)
L'edat d'aparició típica és en la infància. Es divideixen en discinèsia paroxística cinesigènica (PKD), discinèsia paroxística no cinesigènica (PNKD) i discinèsia paroxística induïda per esforç (PED)[17]. Els moviments paroxístics són principalment distònics i coreics, però poden ser balístics o una mescla. No hi ha alteració de la consciència. Entre episodis, l'examen neurològic és normal. La discinèsia paroxística cinesigènica es deu a una mutació en el gen *PRRT2*, el qual codifica una proteïna que s'expressa en el sistema nerviós central, possiblement involucrada en la modulació de la neurotransmissió sinàptica. Les convulsions infantils i coreoatetosi (síndrome ICCA) es consideren una variant de la PKD. La discinèsia paroxística induïda per l'exercici es deu a una mutació en el gen *SLC2A1* i la discinèsia paroxística no cinesigènica a una mutació en el gen *PNKD*. Els tres tipus de discinèsies paroxístiques es poden associar amb migranya hemiplègica familiar o atàxia episòdica. Hi ha un grup de discinèsies paroxístiques pediàtriques desencadenades per estrès metabòlic (com la febre). S'associen a errors del metabolisme mitocondrial com la síndrome de Leigh. Alguns exemples són el dèficit de piruvat deshidrogenasa o el dèficit de transportador de tiamina (SLC19A3). Són trastorns rars però la seva identificació és important en ser tractables.

Un símptoma a part és la *kinesigenic or exercise-induced foot distonia*, observable a la distonia amb resposta a levodopa (síndrome de Segawa) i en parkinsonismes genètics recessius juvenils com l'associat a mutacions del gen parkina (PARK2).

Neurodegeneració amb acúmul cerebral de ferro

- **NBIA3 (Neuroferritinopatia)** (*FTL*) (herència AD)
  Malaltia rara i d'aparició en l'edat adulta provocada per una mutació en el gen *FTL* (de la cadena lleugera de ferritina)[18]. És l'únic NBIA autosòmic dominant. El diagnòstic és suggerit per la presència de ferro en els ganglis basals i ferritina sèrica reduïda. A mesura que avança la malaltia, la deposició de ferro es veu en estructures fora dels ganglis basals, incloent el nucli vermell i el nucli dentat cerebel·lós, i a vegades en la RM cerebral es pot observar una cinta cortical de baixa intensitat, descrita com "línia de llapis". En contrast amb els NBIA pediàtrics, la manifestació amb corea és més típica dels trastorns NBIA de l'aparició de l'adult. Així, en la neuroferritinopatia, la corea és el fenotip predominant en el 50 % dels casos, seguit de distonia i parkinsonisme. En general, s'inicia amb corea o distonia progressiva en una o dues extremitats, que afecta en 5-10 anys a la resta d'extremitats i es generalitza en 20 anys. Quan està present, l'asimetria és manté en el temps. La majoria d'individus desenvolupen una distonia orofacial característica que provoca una parla disàrtrica i/o afònica, amb palilàlia i taquilàlia. La hiperactivitat frontal i la discinèsia orolingual són freqüents, i amb el temps poden desenvolupar-se trastorns cognitius i conductuals.

- **Aceruloplasminemia** (*CP*) (herència AR)
  Trastorn del metabolisme del ferro causat per l'absència completa d'activitat de ceruloplasmina (proteïna sèrica transportadora de coure) deguda a la mutació en el gen *CP*[19]. La deficiència de ceruloplasmina provoca la deposició de ferro al cervell (sobretot en ganglis basals) i en vísceres, incloent-hi pàncrees, la qual cosa provoca diabetis. A més de ceruloplasmina sèrica absent, es caracteritza per nivells elevats de ferritina. Els símptomes es desenvolupen a l'edat adulta —probablement a causa de l'acumulació gradual de ferro al cervell—. Fenotips més freqüents: distonia, corea (típica del coll i de la meitat inferior de la cara), atàxia, parkinsonisme i tremolor. També pot haver-hi disàrtria i blefarospasme, discapacitat cognitiva, símptomes psiquiàtrics i problemes conductuals[19]. La tríada clínica de degeneració retiniana, diabetis i malaltia neurològica s'observa en individus des dels 30 anys fins als 70 anys. A més, s'associa amb anèmia (que sovint és el símptoma inicial, abans de l'aparició de diabetis o de problemes neurològics evidents), degeneració retiniana, símptomes psiquiàtrics i alteració cognitiva (aquesta última en més de la meitat dels pacients).

5. Trastorns hereditaris que poden manifestar-se ocasionalment amb corea

A continuació es descriuen breument alguns processos hereditaris que poden presentar corea en algun moment de

la seva evolució, però en els quals la corea no és habitualment el símptoma característic. La majoria es caracteritzen per un fenotip predominant de distonia d'inici en la infància (aïllada o combinada), i alguns trastorns associen parkinsonisme, atàxia i/o paraparèsia[12]. Aquestes entitats es descriuen en més detall en els capítols corresponents d'aquesta guia.

Malaltia de Wilson (WD, degeneració hepatolenticular) (*ATP7B*) (herència AR)
Mutació en el gen *ATP7B*. Inici en la infància. Distonia complexa, el gran imitador dels trastorns del moviment hipercinètics. El fenotip predominant és la distonia, i ocasionalment presenten parkinsonisme i/o corea. A més, pot existir tremolor aletejant, discinèsies orofacials, disàrtria, malaltia hepàtica, anell de Kaiser-Fleischer a la còrnia i símptomes psiquiàtrics i cognitius.

Síndrome de Lesch-Nyham; LNS (*HPRT*) (herència lligada a X)
Mutació en el gen *HPRT*, que codifica la hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa. Fenotip predominant: distonia, que pot coexistir amb corea (de vegades balisme).

Acidèmia glutàrica1; GA1 (*GCDH*) (herència AR)
Mutació en el gen *GCDH*, que codifica la glutaril-CoA deshidrogenasa. Inici en la infància. Quadre clínic predominant: distonia amb corea (usualment seguint a una crisi aguda metabòlica) i parkinsonisme (tardà).

Acidúria metilmalònica deguda a deficiència de la metilmalònic-CoA mutasa; MMA (*MUT*) (herència AR)
Mutació en el gen *MUT*, que codifica la metilmalònic-CoA mutasa. Inici en la infància. La distonia domina el quadre clínic, i coexisteix amb corea.

Acidèmia propiònica (*PCCA/PCCB*) (herència AR)
Mutació en els gens *PCCA/PCCB*, que codifiquen la propionil-CoA carboxilasa. Inici en la infància. La distonia domina el quadre clínic, i coexisteix amb corea i ocasionalment amb atàxia.

NOTA: aquestes darreres tres malalties estan incloses al programa de cribratge neonatal ampliat de Catalunya des del 2013.

Deficiència d'AADC (decarboxilasa dels aminoàcids aromàtics) (*DDC*) (herència AR)
Mutació en el gen *DDC*. Distonia complexa d'inici en la infància. Fenotip predominant: distonia. Ocasionalment pot haver-hi corea i hipocinèsia. A més, associa símptomes vegetatius i crisis oculogires.

Neurodegeneració amb acúmul cerebral de ferro

- **NBIA1 (Neurodegeneració associada a la pantotenatokinasa, PKAN)** (*PANK2*) (herència AR)
  Mutacions en el gen *PANK2*. Forma més freqüent de NBIA, d'inici en la infància. Fenotip més freqüent: distonia. Menys freqüents: corea i parkinsonisme. També s'acompanya d'espasticitat, disàrtria, afectació cognitiva, distonia, paràlisi oculomotora, símptomes psiquiàtrics i retinopatia. Acantòcits (10 %).

- **NBIA2/PARK14 (Neurodegeneració associada a la fosfolipasa PLA2G6, PLA)** (*PLA2G6*) (herència AR)
  Mutacions del gen *PLA2G6*. Fenotips més freqüents: distonia i parkinsonisme. Menys freqüent: corea. També pot existir atàxia (forma infantil), trastorn cognitiu, piramidalisme i símptomes psiquiàtrics (forma adulta).

- **Síndrome de Woodhouse-Sakati** (*DCAF17*) (herència AR)
  Mutació en el gen *DCAF17*. Trastorn multisistèmic d'inici habitual en l'adolescència caracteritzat per hipogonadisme, alopècia, diabetis mellitus, disfunció tiroidal, acantosis nigrans, queratoconus, camptodactília, dèficit intel·lectual, disàrtria, sordesa, crisis epilèptiques, moviments coreoatetoides (que poden predominar en el quadre clínic) i distonia.

Distonia-parkinsonisme infantil; PKDYS (Síndrome de dèficit del transportador de dopamina) (*SLC6A3*) (herència AR)
Mutació en el gen *SLC6A3*. Distonia complexa de típic inici en la infància (alguns casos juvenils) amb distonia i també parkinsonisme com a fenotips predominants. La corea pot existir en la infància.

Síndrome de disfunció del metabolisme de la tiamina tipus 2; THMD2 (malaltia dels ganglis basals responedora a biotina) (*SLC19A3*) (herència AR)
Mutació en el gen *SLC19A3*. Malaltia rara, d'inici habitual en la infància. Distonia complexa. Fenotip predominant: distonia,

i també parkinsonisme (fonamentalment rigidesa). Ocasional atàxia i corea. Es caracteritza per una encefalopatia episòdica, sovint provocada per una malaltia febril, que associa, a més dels trastorns del moviment, convulsions, oftalmoplegia externa, disfàgia i, de vegades, coma i mort. Com s'ha esmentat abans, la importància de la identificació d'aquests trastorns rau en el fet que són tractables amb la corresponent suplementació.

Distonia 3 de torsió lligada a X; DYT3 (Distonia-parkinsonisme lligat a X) (TAF1)
També conegut com a Lubag. Mutació en el gen *TAF1*. Distonia combinada d'aparició en l'edat adulta (fenotips predominants: distonia focal que evoluciona a generalitzada + parkinsonisme). En rars casos pot haver-hi corea. Evolució clínica molt variable.

Distonia 12; DYT12 (Distonia-parkinsonisme d'inici ràpid, RDP) (*ATP1A3*) (herència AD)
Mutació en el gen *ATP1A3*, que codifica la subunitat alpha-3 de la N,K-ATPasa. Distonia combinada. Fenotips predominants: distonia + parkinsonisme. La corea pot aparèixer al final de la vida. Inici abrupte de distonia asimètrica i parkinsonisme en l'edat adulta primerenca, sovint després d'un desencadenant com a esforç excessiu físic, trauma, calor o febre. Posteriorment, deterioració neurològica no paroxística lentament progressiva amb disfunció bulbar prominent.

Calcificació idiopàtica dels ganglis basals 1; IBGC1 (abans malaltia de Fahr) i calcificació idiopàtica dels ganglis basals 4; IBGC4 (*SLC20A2* i *PDGFRB*) (herència AD)
Mutació en els gens *SLC20A2* (IBGC1) i *PDGFRB* (IBGC4). Poden ser asimptomàtics o mostrar un ampli espectre de símptomes neuropsiquiàtrics. Combinació de trastorns del moviment: distonia i parkinsonisme. Amb menys freqüència corea. Pot associar tremolor, atàxia, demència, psicosi, convulsions i cefalea crònica. L'edat típica d'inici clínic és entre els 30 i els 50 anys.

Atàxia-telangiectasia; AT (*ATM*) (herència AR)
Mutació en el gen *ATM*. Inici en la infància. Atàxia cerebel·losa, telangiectàsies, defectes immunes i predisposició a la malignitat. La corea pot ser de manera inusual el fenotip predominant.

Atàxia d'inici precoç amb apràxia oculomotora i hipoalbuminèmia; EAOH (Atàxia amb apràxia oculomotora 1, AOA1) i Atàxia cerebel·losa recessiva 1; SCAR1 (Atàxia amb apràxia oculomotora 2, AOA2) (*APTX*, *SETX*) (herència AR)
Mutacions: **tipus 1** en el gen *APTX*, que codifica l'aprataxina i **tipus 2** en el gen *SETX*, que codifica la senataxina. Tots dos tipus es caracteritzen per atàxia cerebel·losa progressiva, neuropatia axonal perifèrica i apràxia oculomotora (aquesta última només en el 50 % dels pacients amb SCAR1); la corea pot ser de manera inusual el fenotip predominant. L'EAOH associa hipoalbuminèmia, i la SCAR1 augment de l'alfa-fetoproteïna sèrica.

Atàxia espinocerebel·losa 1; SCA1 (*ATXN1*) (herència AD)
Mutació en el gen *ATXN1*, que codifica l'ataxina-1. Atàxia complexa en la qual la corea o el parkinsonisme poden ser els símptomes predominants, i també associar neuropatia perifèrica i oftalmoplegia.

Atàxia espinocerebel·losa 2; SCA2 (*ATXN2*) (herència AD)
Mutació en el gen *ATXN2*, que codifica l'ataxina-2. Atàxia complexa en la qual la corea o el parkinsonisme poden predominar, i també associar neuropatia, demència i mioclonus.

Atàxia espinocerebel·losa 27; SCA27 (*FGF14*) (herència AD)
Mutació en el gen *FGF14*. Atàxia relativament pura, pot coexistir amb discinèsia orofacial, tremolor a les mans i trastorns conductuals. La seva edat d'inici és des de final de la infantesa fins a l'inici de l'edat adulta.

Malaltia de Machado Joseph; MJD (Atàxia espinocerebel·losa 3; SCA3) (*ATXN3*) (herència AD)
Mutació en el gen *ATXN3*, que codifica l'ataxina-3. Atàxia complexa en la qual els símptomes predominants poden ser parkinsonisme, distonia, corea, espasticitat, neuropatia i afectació de la segona motoneurona.

Atàxia de Friedreich; FRDA (*FRDA*) (herència AR)
Mutació en el gen *FRDA*, que codifica la frataxina. Atàxia progressiva de la marxa i extremitats d'inici abans dels 25 anys amb hiporeflèxia, respostes plantars extensores, alteracions oculomotores, disfàgia, disàrtria i dèficit de la sensibilitat profunda. La corea pot ser de manera inusual el fenotip predominant.

Atàxia espàstica 2 autosòmica recessiva; SPAX2 (*KIF1C*) (herència AR)

Mutació en el gen *KIF1C*. Fenotip predominant: atàxia i paraplegia espàstica. Pot existir distonia, i amb menys freqüència corea i mioclònies com a trastorns del moviment. Inici abans dels 20 anys. La cognició està preservada.

Malalties mitocondrials

MERFF (epilèpsia mioclònica associada amb fibres vermelles esquinçades), MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidosis làctica i episodis stroke-like) KSS (síndrome de Kearns-Sayre) i LS (síndrome de Leigh). Es caracteritzen per símptomes neurològics diversos i ocasionalment poden cursar amb corea.

6. Taules

Taula I. Gens responsables dels trastorns coreïformes MH negatius

Corees MD negatives	Gen
Processos Huntington-like (HLD)	
HDL1 (AD)	*PRNP*
HDL2 (AD)	*JPH3*
SCA17 (HDL4) (AD)	*TBP*
C9orf72 (AD)	*C9orf72*
DRPLA (AD)	*ATN1*
Altres trastorns coreïformes hereditaris	
Corea-acantocitosi (AR)	*VPS13A*
Síndrome de McLeod (MLDCS) (lligada a X)	*XK*
Corea hereditària benigna (AD)	*NKX2*
Discinèsia familiar i mioquímia facial (AD)	*ADCY5*
Discinèsies paroxístiques	*PRRT2, SLC2A1, PNKD*
NBIA3 (neuroferritinopatia) (AD)	*FTL*
Aceruloplasminèmia (AR)	*CP*
Trastorns hereditaris que poden manifestar-se ocasionalment amb corea	
Malaltia de Wilson (AR)	*ATP7B*
Síndrome de Lesch-Nyham (lligada a X)	*HPRT*
Acidèmies glutàrica, metilmalònica i propiònica (AR)	*GCDH, MUT, PCCA/PCCB*
Dèficit d'AADC (AR)	*DDC*
NBIA1 (PKAN) (AR)	*PANK2*
NBIA2/PARK14 (PLA) (AR)	*PLA2G6*
Distonia-parkinsonisme infantil (PKDYS) (AR)	*SLC6A3*
S. de disfunció del metabolisme de la tiamina tipus 2 (THMD2) (AR)	*SLC19A3*
DYT3 (Lubag) (lligada a X)	*TAF1*

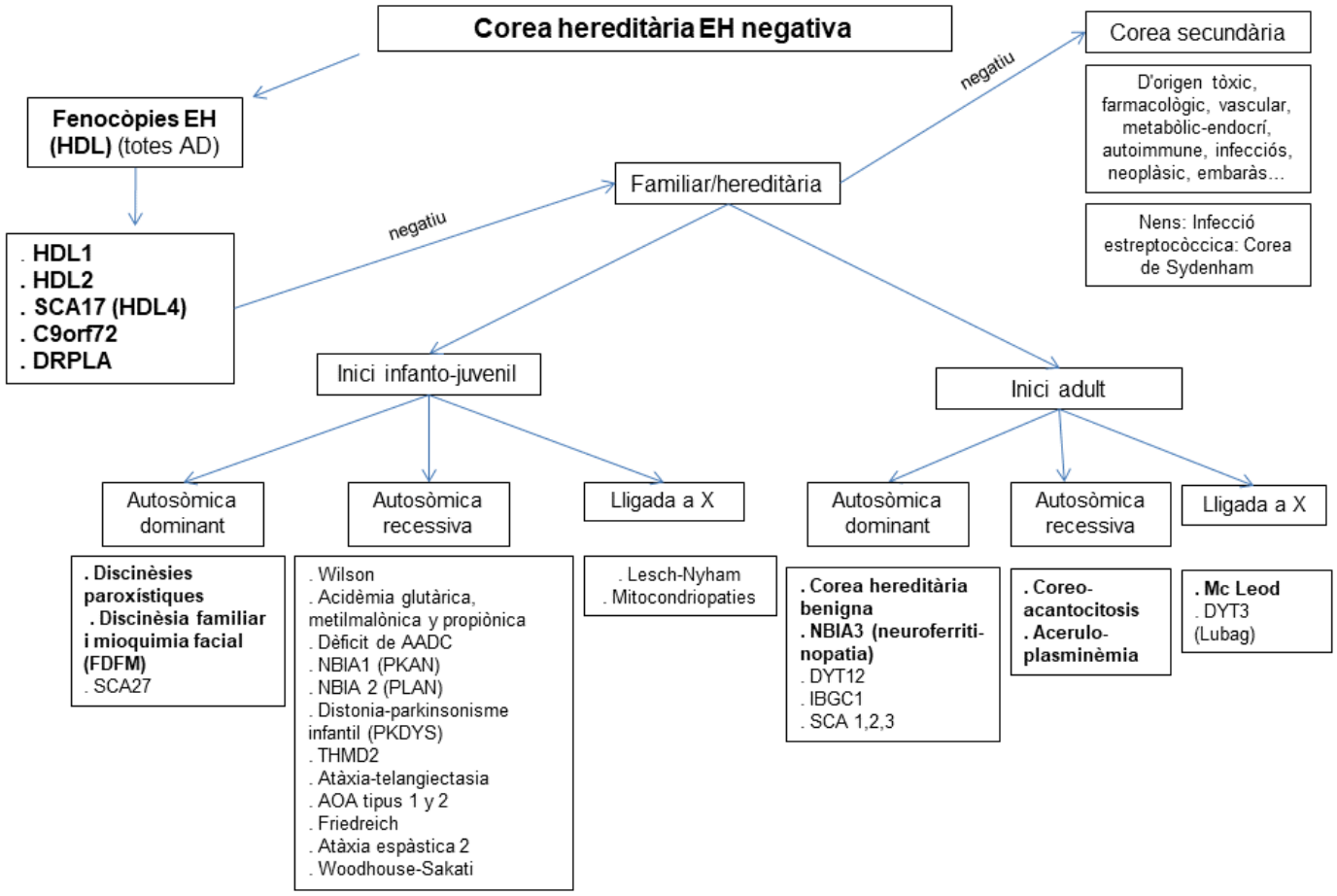
DYT12 (DRD) (AD)	*ATP1A3*
IBGC1 i IBGC4 (AD)	*SLC20A2 i PDGFRB*
Atàxia-telangiectàsia (AR)	*ATM*
Atàxia amb apràxia oculomotora tipus 1 i 2	*APTX, SETX*
Atàxies espinocerebel·loses (SCA 1,2,3, 27) (AD)	*ATXN1, ATXN2, ATXN3, FGF14*
Atàxia de Friedreich (AR)	*FRDA*
Atàxia espàstica 2; SPAX2 (AR)	*KIF1C*
Woodhouse-Sakati (AR)	*DCAF17*

Taula II. Tests complementaris no genètics per al diagnòstic de corees hereditàries

Determinacions de laboratori
Alfa-fetoproteïna Albúmina Àcid úric Àcid làctic Aminoàcids i àcids orgànics en sèrum i orina Ceruloplasmina CKs Cuprúria Ferritina Funció hepàtica Funció tiroidal Glicèmia Hemograma
Estudis electrofisiològics
Electromiografia Neurografia
Estudis oftalmològics
Anàlisi de la retina Làmpada de fenedura Registre oculogràfic
Ecografia abdominal
Frotis de sang perifèrica
Cerca d'acantòcits
Neuroimatge
RM cerebral (deposició de ferro/coure, calcificacions, atròfies lobars)

7. Algoritmes diagnòstics de corees hereditàries huntington negatives

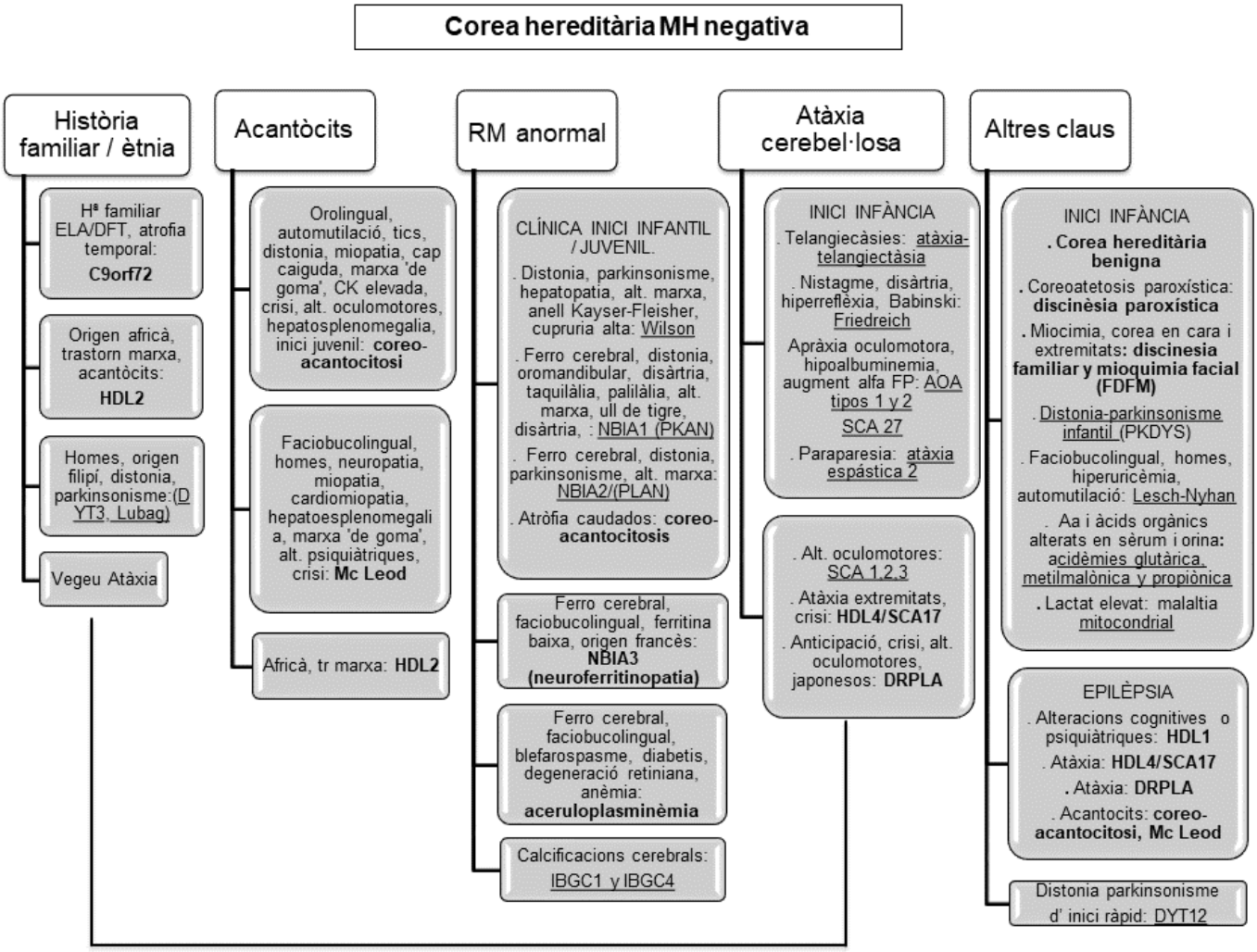
Figura 1. Diagnòstic genètic Corees hereditàries EH negatives, d'acord amb el tipus d'herència



En negreta: HDL i trastorns hereditaris amb corea com a fenotip predominant.

Figura 2. Diagnòstic genètic de les corees hereditàries EH negatives

D'acord amb algunes dades clau —'banderes vermelles'— recollides de la història familiar i personal del pacient, clínica i/o proves complementàries (adaptat de Malek & Newman, 2016)[6].



En negreta: HDL i trastorns hereditaris amb corea com fenotip predominant. Subratllat: trastorns hereditaris que poden manifestar-se ocasionalment amb corea (però en què la corea NO és el fenotip predominant).

Bibliografia

1. Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, Schneider SA, Beck J, Bhatia KP, et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. Mov Disord. 2008;23(5):716-20.

2. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: 'red flags' for the clinician. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(6):650-6.

3. Craufurd D, MacLeod R, Frontali M, Quarrell O, Bijlsma EK, Davis M, et al. Diagnostic genetic testing for Huntington's disease. Pract Neurol. 2015;15(1):80-4.

4. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. Clin Genet. 2013;83(3):221-31.

5. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. J Med Genet. 1994;31(7):555-9.

6. Malek N, Newman EJ. Hereditary chorea - what else to consider when the Huntington's disease genetics test is negative? Acta Neurol Scand. 2017;135(1):25-33.

7. Gövert F, Schneider SA. Huntington's disease and Huntington's disease-like syndromes: an overview. Curr Opin Neurol. 2013;26(4):420-7.

8. Toyoshima Y, Takahashi H. Spinocerebellar Ataxia Type 17 (SCA17). Adv Exp Med Biol. 2018;1049:219-31.

9. Walker RH. The non-Huntington disease choreas: Five new things. Neurol Clin Pract. 2016;6(2):150-6.

10. Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. Neurology. 2014;82(4):292-9.

11. Carroll LS, Massey TH, Wardle M, Peall KJ. Dentatorubral-pallidoluysian Atrophy: An Update. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018;8:577.

12. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society task force. Mov Disord. 2017;32(5):724-5.

13. Roulis E, Hyland C, Flower R, Gassner C, Jung HH, Frey BM. Molecular Basis and Clinical Overview of McLeod Syndrome Compared With Other Neuroacanthocytosis Syndromes: A Review. JAMA Neurol. 2018;75(12):1554-62.

14. Peall KJ, Kurian MA. Benign Hereditary Chorea: An Update. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2015;5:314.

15. Chen YZ, Matsushita MM, Robertson P, Rieder M, Girirajan S, Antonacci F, et al. Autosomal dominant familial dyskinesia and facial myokymia: single exome sequencing identifies a mutation in adenylyl cyclase 5. Arch Neurol. 2012;69(5):630-5.

16. Raj Kumar K, Fung VS. ADCY5 identified as a novel cause of benign hereditary chorea. Mov Disord. 2015;30(13):1726.

17. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, Labrum R, Erro R, Meyer E, et al. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. Brain. 2015;138(Pt 12):3567-80.

18. Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: Pathophysiology, Presentation, Differential Diagnoses and Management. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016;6:355.

19. Salomão RP, Pedroso JL, Gama MT, Dutra LA, Maciel RH, Godeiro-Junior C, et al. A diagnostic approach for neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical features, genetics and brain imaging. Arq Neuropsiquiatr. 2016;74(7):587-96.

20. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. Eur J Neurol. 2009;16(7):777-85.

4. Atàxies i paraparèsies espàstiques hereditàries

Esteban Muñoz
Unitat de Parkinson i Trastorns del Moviment. Servei de Neurologia. Institut Clínic de Neurociències. Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. CIBERNED.

1. Introducció

L'elaboració de guies per a l'estudi molecular de les atàxies i paraparèsies espàstiques hereditàries constitueix un veritable repte per diversos motius: 1) la gran quantitat de loci i de gens identificats, una llista extensa que va augmentant any rere any amb relativa rapidesa; 2) el solapament fenotípic entre els diferents genotips, que no permet en molts casos fer aproximacions al presumpte diagnòstic molecular en base a criteris clínics; 3) la variabilitat fenotípica dins d'un mateix genotip; 4) el fet que les manifestacions clíniques associades al defecte genètic en molts casos han estat publicades en una o en poques famílies, de manera que la correlació genotip-fenotip s'ha de realitzar amb molta cautela, especialment a l'hora de considerar recomanacions sobre quin gen o quins gens s'han d'investigar.

Malgrat aquests inconvenients, la realitat és que en la pràctica diària la majoria de casos són deguts a mutacions ben conegudes en uns quants gens, de manera que potser només el 30-40 % dels casos requeriran estudis genètics més complexos basats en la utilització de panells gènics o en la seqüenciació exòmica/genòmica completa.

La idea d'aquesta guia és poder oferir una aproximació al diagnòstic genètic de les atàxies i paraparèsies espàstiques sobre la base del patró d'herència, la seva freqüència, les manifestacions clíniques i les dades neuroradiològiques i neurofisiològiques.

2. Atàxies hereditàries

Les atàxies hereditàries són malalties minoritàries amb una prevalença que oscil·la entre 4 i 8 casos per 100.000 habitants[1,2]. Les manifestacions clíniques poden ser degudes a una disfunció sensitiva, generalment deguda a l'afectació del gangli raquidi posterior o del cordó medul·lar posterior (atàxia sensitiva), o a una disfunció cerebel·losa o espinocerebel·losa (atàxia cerebel·losa). No obstant això, és molt freqüent que altres sistemes neuronals puguin estar també involucrats en el desenvolupament de la malaltia, donant lloc a un seguici de símptomes i de signes que van més enllà de la pura afectació sensitiva o cerebel·losa.

Les atàxies hereditàries es poden agrupar segons el patró d'herència en formes autosòmiques dominants, recessives, lligades a l'X i mitocondrials[3]. Tot i que s'han descrit més de 50 loci per atàxies recessives i més de 40 per dominants, l'atàxia de Friedreich, dins les atàxies hereditàries amb patró autosòmic recessiu, i l'atàxia espinocerebel·losa tipus 3 o malaltia de Machado-Joseph, dins de les formes autosòmiques dominants, són, de llarg, les atàxies més freqüents.

Per al correcte diagnòstic d'una atàxia hereditària es requereix la realització d'una detallada anamnesi, en què els antecedents familiars juguen un paper primordial, una exhaustiva exploració física, i la realització d'estudis de neuroimatge, neurofisiològics i de laboratori, incloent diferents tests genètics (Figura 1). Aquests tests genètics haurien de ser considerats també en formes aparentment esporàdiques d'inici en l'edat adulta, sempre que no sigui possible identificar una causa que justifiqui el quadre clínic del pacient[4,5]. Una atàxia esporàdica no vol dir que no pugui estar genèticament determinada. Factors com la falsa paternitat, la presència de mutacions dinàmiques que poden fer que els progenitors estiguin en un estat premutat o de baixa penetrància que no doni lloc a malaltia, l'existència d'una expansió genètica en el límit inferior del rang patològic que faci que la malaltia s'expressi molt tardanament o l'existència d'un patró hereditari no dominant que faci que només uns pocs individus d'una sola generació expressin la malaltia poden fer que una atàxia hereditària es manifesti com una forma aparentment esporàdica.

2.1. Atàxies Autosòmiques Dominants

2.1.1. Classificació clínica

Les atàxies cerebel·loses autosòmiques dominants o ADCA (autosomal dominant cerebellar atàxia) són malalties neurodegeneratives hereditàries heterogènies des del punt de vista clínic, genètic i patològic. Clínicament s'engloben en tres grans grups[6]. Les ADCA-1 serien aquelles formes associades a una síndrome cerebel·losa "plus" per afectació dels ganglis basals (parkinsonisme, moviments coreics o distònics), sistema piramidal (espasticitat), còrtex (deteriorament cognitiu), nuclis oculomotors (oftalmoparèsia), asta anterior medul·lar (debilitat muscular, amiotròfia i fasciculacions), sistema nerviós autònom (hipotensió ortostàtica i disfuncions urinàries) o nervi perifèric (polineuropatia). ADCA-2 són aquells casos en què hi ha pèrdua visual per retinopatia associada i que freqüentment s'associen manifestacions "plus". Finalment, hi hauria les formes ADCA-3, on s'englobarien les formes cerebel·loses pures o gairebé pures.

Generalment les atàxies autosòmiques dominants solen aparèixer en l'edat adulta, estant l'edat mitjana de presentació al voltant dels 35-40 anys[3], encara que existeixen casos d'inici infantojuvenil o d'inici molt tardà, fins i tot per sobre dels 60 anys.

2.1.2. Etiopatogènia

Els avenços produïts en la genètica molecular de les atàxies dominants ha posat de manifest l'existència de mutacions en múltiples gens. Basant-se en aquestes troballes, actualment les atàxies dominants es classifiquen com SCA (spinocerebellar ataxia). A mesura que s'ha descrit un nou locus, s'ha anat afegint un número a l'acrònim SCA. Les SCA poden ser degudes a expansions de nucleòtids que es repeteixen en la regió codificant i no codificant (Taula I) o a mutacions puntuals. Les SCA més freqüents (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 i SCA7) estan associades a una expansió exònica de repeticions del trinucleòtid CAG i són responsables de quasi el 60 % de totes les atàxies dominants[7]. L'expansió CAG produeix una proteïna rica en residus de poliglutamines que adopta una conformació anormal i que la fa resistent a les proteases acumulant-se en el nucli i en el citoplasma de les neurones en forma d'agregats[7,8]. El mecanisme exacte de la mort neuronal no es coneix però possiblement hi intervenen diversos processos com pot ser la formació dels propis agregats interrompent el transport neuronal, el segrest de la proteïna normal en els agregats, la modificació de les interaccions amb altres proteïnes neuronals o la formació de formes oligomèriques que podrien ser "tòxiques" per a la neurona.

2.1.3. Manifestacions clíniques diferencials

La SCA més prevalent a nivell mundial (30 % dels casos) és SCA3 (malaltia de Machado-Joseph) seguida d'SCA6 (13 %), SCA1 (10 %), SCA2 (10 %) i SCA7 (3 %), encara que hi ha variacions segons la població estudiada[3,7]. La diferenciació clínica entre les diferents SCA no és fàcil[9], especialment entre SCA1, SCA2 i SCA3, ja que les tres malalties es poden manifestar amb síndrome cerebel·lós "plus" (ADCA-1), que encara que pot debutar a qualsevol edat, generalment s'inicia en l'edat adulta entre els 30 i els 40 anys. Hi ha, però, manifestacions clíniques o dades exploratòries que predominen en alguns tipus de SCA sobre altres (Taula II) i que poden ajudar a orientar l'estudi genètic[1,3,7-9].

SCA3 *(ATXN3)*

Els casos de SCA3 es caracteritzen perquè els pacients presenten una cara especial a causa de la presència de retracció palpebral, fet que dona la sensació que el pacient té els ulls sortits o voluminosos, encara que aquest tret no sol ser gaire manifest en les formes d'inici tardà. També és molt predominant la presència de nistagme, oftalmoparèsia, espasticitat, manifestacions degudes al dany de la segona motoneurona (atròfia, debilitat muscular i fasciculacions), polineuropatia i afectació extrapiramidal (parkinsonisme i distonia). L'espasticitat i el parkinsonisme solen ser més freqüents com més precoçment apareix la malaltia, mentre que l'afectació polineuropàtica predominaria en casos d'inici més tardà.

SCA2 (*ATXN2*)

Els pacients amb SCA2, a part de manifestacions "plus", molt similars a les de SCA3, solen presentar un alentiment dels moviments sacàdics oculars i hiporeflèxia osteotendinosa en

el context d'una afectació polineuropàtica sobreafegida.

SCA1 (*ATXN1*)

A SCA1 solen existir signes d'afectació piramidal combinats amb afectació de nervi perifèric en alguns casos. Els estudis neurofisiològics demostrarien un major retard dels potencials evocats motors tant en la conducció central com perifèrica en relació a SCA3 i SCA2. Els moviments oculars en SCA1 compartirien, encara que en menor grau, característiques de SCA3 (nistagme i oftalmoparèsia) i de SCA2 (alentiment dels moviments sacàdics). Els estudis de neuroimatge en SCA1 mostren un major grau d'atròfia cerebel·losa i del tronc de l'encèfal en comparació amb els casos de SCA2 i SCA3 de similar durada. En SCA3 pot observar-se a més una pèrdua del volum estriatal en la ressonància magnètica. El pronòstic de SCA1 sembla ser que és pitjor que el de SCA2 i SCA3 pel que fa a progressió dels símptomes atàxics i a la supervivència[10].

SCA6 (*CACNA1A*)

Aquesta forma se sol manifestar com una síndrome cerebel·losa "pura" (ADCA III) o amb escasses manifestacions extracerebel·loses (lleuger piramidalisme), amb una edat mitjana d'inici més tardana, al voltant dels 55 anys, i un curs més benigne que les formes cerebel·loses "plus", mostrant la neuroimatge atròfia cerebel·losa aïllada.

SCA7 (*ATXN7*)

Es caracteritza per una síndrome cerebel·losa "plus" associada a pèrdua visual progressiva (ADCA II) en relació a distròfia macular i degeneració pigmentària de la retina. En les formes típiques, la pèrdua visual pot precedir, fins i tot en diversos anys, a la disfunció cerebel·losa, encara que s'han descrit casos d'inici molt tardà en què hi ha poca o cap pèrdua visual associada.

SCA17 (*TBP*)

SCA17 sol associar-se a símptomes extrapiramidals com parkinsonisme, distonia o corea, així com a la presència d'epilèpsia i deteriorament cognitiu. S'han descrit casos indistingibles clínicament d'una malaltia de Huntington (fenocòpies)[11].

DRPLA (*ATN1*)

En l'atròfia dentato-rubro-pàlid-luysiana (DRPLA) també és freqüent la presència d'epilèpsia i de mioclònies, especialment en les formes d'inici infantojuvenils, així com el desenvolupament de corea, alteracions conductuals i deteriorament cognitiu. De fet, alguns casos de DRPLA, igual que succeeix amb SCA17, poden ser fenocòpies de la malaltia de Huntington[11].

La recomanació de la EFNS[9] per al diagnòstic genètic de SCA, en base a la prevalença, seria dirigir l'estudi en primer lloc cap a SCA3, SCA6, SCA1, SCA2, SCA7 i SCA17, prioritzant l'SCA en funció de les manifestacions clíniques associades (Taula II). No obstant això, per SCAs associats a mutacions puntuals no hi ha dades suficients que permetin fer recomanacions sobre els gens que s'haurien de seleccionar, per la qual cosa seria aquí on la seqüenciació de l'exoma complet podria jugar un paper diagnòstic rellevant[12-15].

2.1.4. Atàxies episòdiques

Les atàxies episòdiques són un grup de malalties caracteritzades per episodis d'atàxia recurrent que solen estar desencadenats per l'estrès, l'exercici o les emocions en molts casos. S'han descrit de moment vuit tipus (Taula III), però el tipus 1, per mutacions en les canals cel·lulars de potassi (KNCA1), i el tipus 2 en els de calci (CACNA1A, CACNB4) serien els més freqüents[3,16-18].

Atàxia episòdica tipus 1 (*KCNA1*)

Des del punt de vista clínic, es caracteritza per episodis de curta durada (segons-minuts), la freqüència oscil·la entre diverses vegades al dia i molt ocasionalment, i associen vertigen, disàrtria, debilitat, tremolor, convulsions i s'associen a mioquímies, rampes i fenòmens neuromiotònics.

Atàxia episòdica tipus 2 (*CACNA1A*)

El gen responsable per a aquest tipus d'atàxia és el mateix que per a SCA6. En aquesta forma, els episodis d'atàxia duren des d'uns minuts fins a diverses hores, es produeixen entre diverses vegades a la setmana fins a molt ocasionalment i es poden acompanyar de vertigen, disàrtria, diplopia, debilitat, cefalea, desviació tònica de la mirada cap amunt, distonia, convulsions i alteracions cognitives.

2.2. Atàxies autosòmiques recessives

Les atàxies autosòmiques recessives constitueixen un grup ampli i heterogeni de malalties que solen debutar en la majoria dels casos a la infància-joventut (Taula IV) i solen associar-se a altres manifestacions neurològiques com poden ser afectació piramidal (espasticitat) i extrapiramidals (distonia, parkinsonisme, corea, mioclònies), neuropatia perifèrica, deteriorament cognitiu, epilèpsia, alteracions oftalmològiques (atròfia òptica, retinopatia i cataractes) i sistèmiques (dismorfismes facials i altres alteracions esquelètiques, miocardiopatia i diabetis)[19]. S'han descrit més de 50 gens causants d'atàxia recessiva[19,20]. No obstant això, la forma més freqüent, i amb diferència, és l'atàxia de Friedreich.

2.2.1. Atàxia de Friedreich (*FXN*)

L'atàxia de Friedreich és una malaltia que se sol iniciar en la primera-segona dècada de la vida, generalment per sota dels 25 anys, i que combina signes i símptomes cerebel·losos amb afectació perifèrica en forma d'areflèxia, neuropatia sensitiva i debilitat i atròfia muscular, afectació de primera motoneurona (Babinski, dèficit de força), malformacions esquelètiques (cifoscoliosi, peus excavats), sordesa i altres manifestacions sistèmiques com miocardiopatia hipertròfica i diabetis mellitus[21,22]. Hi ha formes de la malaltia d'inici tardà (>30 anys) o molt tardà (>40 anys). En les formes tardanes el quadre atàxic no sol associar-se a areflèxia, afectació de nervi perifèric o manifestacions extraneurològiques, però sí a una afectació piramidal més prominent, que en alguns casos dona lloc a una síndrome ataxoespàstic[4,23].

La neuroimatge pot mostrar una atròfia cerebel·losa discreta, de predomini vermià, i una atròfia medul·lar. Els estudis electrocardiogràfics evidencien alteracions en la repolarització cardíaca i del segment ST en la majoria de pacients. En alguns casos també és possible detectar arrítmies cardíaques. Els estudis ecocardiogràfics poden mostrar diferents graus d'hipertròfia cardíaca.

La malaltia es deu a una expansió intrònica de triplets GAA al gen *X25* o *FXN*, situat al cromosoma 9q13-21.1[24]. La mutació fa que la producció de frataxina sigui deficitària. La frataxina és una proteïna que s'integra a nivell de la membrana mitocondrial. El seu dèficit indueix una acumulació anormal de ferro i un increment en la formació de radicals lliures en la mitocòndria, fet que acaba induint una fallada energètica i el consegüent dany neuronal.

El pronòstic de la malaltia ve condicionat per la presència de la miocardiopatia, que pot evolucionar a un estadi d'insuficiència cardíaca terminal. Les formes que s'inicien més precoçment es solen associar a una afectació miocardíaca més severa. En general, es considera que els pacients solen arribar a cadira de rodes als 15 anys de mitjana després d'haver iniciat els primers símptomes. La supervivència mitjana se situa al voltant de la quarta dècada de la vida, encara que hi ha casos en què la supervivència es perllonga fins a la cinquena-setena dècada.

La prevalença de la mutació en heterozigosi en la població general es calcula que està al voltant d'1/60-100, fet que implica que és molt important investigar les parelles dels portadors coneguts de cara a poder realitzar un adequat consell genètic.

2.2.2. Altres atàxies autosòmiques recessives

Les atàxies recessives no Friedreich són molt infreqüents i solen debutar clínicament en la infància[19,20].

Atàxia associada a dèficit de vitamina E (*TTPA*)

És deguda a mutacions en el gen que codifica la proteïna transferidora d'a-tocoferol i pot donar un quadre clínic molt semblant a l'atàxia de Friedreich, però sense afectació cardíaca. En moltes ocasions s'associa tremolor cefàlic i, en alguns casos, postures distòniques d'extremitats.

Atàxia-telangièctasia-*ATM*

És causada per mutacions homozigotes o heterozigotes compostes i es caracteritza per la presència d'atàxia, coreoatetosi, postures distòniques, telangiectàsies, infeccions de repetició, tendència a desenvolupar neoplàsies, hipersensibilitat a les radiacions ionitzants i nivells alts d'a-fetoproteïna i dèficit d'immunoglobulines en sang.

Atàxia amb apràxia oculomotora

Hi ha atàxies associades a apràxia oculomotora, que es

manifesta com una dificultat en la realització dels moviments sacàdics oculars sense que hi hagi oftalmoparèsia. L'atàxia amb apràxia oculomotora tipus 1 (*APTX*) es deu a mutacions en el gen de l'*aprataxina* i s'associa a coreoatetosis, hipoalbuminèmia i hipercolesterolèmia. En l'atàxia amb apràxia oculomotora tipus 2 (*SETX*) (SCAR1) també solen existir nivells augmentats d'a-fetoproteïna i és deguda a mutacions en el gen de la *senataxina*.

Atàxia espàstica autosòmica recessiva de Charlevoix-Saguenay (*ARSACS*) (*SACS*)
Combina un quadre d'atàxia amb piramidalisme i afectació polineuropàtica, i freqüentment els malalts presenten un prolapse de la vàlvula mitral. És deguda a mutacions en el gen de la *sacsina*.

Atàxies espinocerebel·loses autosòmiques recessives (*SCAR*)
Aquestes atàxies són veritablement rares i poden associar-se a retard mental o deteriorament cognitiu, espasticitat, crisis comicials, atròfia òptica, retinitis pigmentària, cataractes i pèrdua d'audició o afectació polineuropàtica, entre altres manifestacions (Taula V)[1,3,19,20,25].

Errors congènits del metabolisme
En aquest context poden aparèixer quadres atàxics com una manifestació més de la malaltia[26]. El diagnòstic, basat tant en la realització d'estudis enzimàtics com genètics, és important en aquests casos ja que en alguns d'aquests és possible disposar de tractaments eficaços per prevenir la progressió de la malaltia.

2.3. Atàxies hereditàries lligades al cromosoma X

Existeixen diverses atàxies lligades al cromosoma X (Taula IV), però la més freqüent és l'associada a la premutació en el cromosoma X-fràgil.

2.3.1. Atàxia-tremolor associada a la premutació de l'X-fràgil premutat (*FXTAS*) (*FMR1*)

Es tracta d'una malaltia que afecta generalment homes per sobre dels 50 anys. Es caracteritza clínicament per la presència d'atàxia, tremolor i deteriorament cognitiu, i s'hi pot afegir parkinsonisme, neuropatia perifèrica, debilitat muscular o disfunció autonòmica[28,29].

La malaltia es deu a l'existència d'una expansió del triplet CGG en el rang premutat (55-200 repeticions) en el gen *FMR1*. Com la mutació és inestable, hi ha el risc d'amplificació en passar a les filles del pacient i d'aquestes a la seva descendència, donant lloc a la síndrome de l'X-fràgil, que és la causa de discapacitat intel·lectual més freqüent en homes. Per això, el diagnòstic d'aquesta malaltia és important de cara a oferir un consell genètic a les filles dels pacients.

La neuroimatge sol mostrar, de forma característica, la presència de signes d'atròfia cerebel·losa i cortical cerebral juntament amb alteracions del senyal a nivell dels peduncles cerebel·losos i la substància blanca cerebral.

2.4. Atàxies mitocondrials

Finalment, dins de les atàxies hereditàries hi hauria les malalties mitocondrials (Taula IV). Aquestes malalties són malalties sistèmiques en què, a part de l'afectació cerebel·losa, pot existir una afectació miopàtica i freqüentment s'associa a epilèpsia, afectació neuropàtica o sordesa, entre altres manifestacions[30].

Kearns-Sayre
És deguda a grans delecions del DNA mitocondrial. A més de l'atàxia, la malaltia es caracteritza per la presència d'oftalmoplegia progressiva, pèrdua de visió associada a degeneració pigmentària de la retina, cardiomiopatia, debilitat muscular, sordesa i alçada baixa.

MELAS (*MTTL1*)
Encara que s'han descrit mutacions en diversos gens. La mutació més freqüent associada a la malaltia és la c.3243A-G en el gen *MTTL1*. Clínicament es tracta d'una encefalomiopatia mitocondrial amb acidosi làctica i episodis pseudoictals amb dèficits focals neurològics, crisis comicials i episodis de vòmits.

MERRF (*MTTK*)
Aquesta síndrome, igual que el MELAS, ha estat associada a mutacions en diversos gens mitocondrials, tot i que la mutació

c.8344A-G en el gen *MTTK* està present en més del 80 % dels casos. La malaltia es caracteritza per epilèpsia mioclònica, afectació muscular amb presència de fibres vermelles esfilagarsades, deteriorament cognitiu i atàxia de predomini axial. Els nivells de lactat poden estar augmentats tant a sang com a LCR.

Síndrome de Leigh

S'associa també a important heterogeneïtat genètica. S'han identificat mutacions tant en gens mitocondrials com nuclears involucrats en el metabolisme energètic, inclosos els complexos I, II, III, IV i V de la cadena respiratòria mitocondrial i en components del complex piruvat deshidrogenasa. Les manifestacions clíniques principals són espasticitat, fenòmens distònics, parkinsonisme, atròfia muscular i retard mental. Radiològicament pot existir atròfia i alteració del senyal a nivell del caudat i del putamen.

Mutacions en la gamma-polimerasa (*POLG*)

Poden donar lloc a diverses síndromes, algunes de les quals s'associen a atàxia i a oftalmoplegia extrínseca progressiva.

3. Paraparèsies espàstiques hereditàries

Les paraparèsies espàstiques hereditàries (PEH) constitueixen un grup de malalties caracteritzades per una alteració de la marxa associada a espasticitat i diferents graus de debilitat de les extremitats inferiors. La seva prevalença és d'uns 3-10 casos per 100.000 habitants[2,32,33].

La malaltia pot aparèixer a qualsevol edat de la vida, i el seu curs és de caràcter progressiu. L'edat d'inici, la progressió i el grau d'incapacitat és variable entre els diferents tipus genètics de PEH, i fins i tot s'ha descrit una variabilitat interfamiliar i intrafamiliar en pacients amb la mateixa mutació. La majoria de pacients amb formes pures estan confinats en cadira de rodes en arribar als 60-70 anys. Malgrat això, l'esperança de vida no està reduïda en aquests casos en contraposició amb les formes complicades, en què el pronòstic funcional i vital és pitjor.

Les PEH poden classificar-se clínicament en dues formes: les pures i les complicades[6-34]. Les *PEH pures* són les formes més freqüents (65 % de tots els casos) i es caracteritzen per un trastorn progressiu per a la marxa a causa de l'existència d'una afectació de la via piramidal que condiciona l'aparició d'espasticitat, hiperreflèxia, clonus i signe de Babinski. No és inusual trobar cert grau de debilitat en les extremitats inferiors, alteració de la sensibilitat profunda, alteracions urinàries (urgència miccional), lleu dismetria o peus excavats. Les *PEH complicades* poden associar-se a atàxia, neuropatia perifèrica, amiotròfia, retard mental, demència, manifestacions extrapiramidals (distonia, parkinsonisme i tremolor), alteracions de la visió (atròfia òptica, retinopatia pigmentària i cataractes), epilèpsia, sordesa, dismorfismes facials o esquelètics o alteracions de la pigmentació cutània, entre altres[32-34].

El patró d'herència pot ser autosòmic dominant, recessiu o lligat a l'X (Taula VI)[32-34]. Algunes formes recessives es poden deure a errors congènits del metabolisme[35]. Fins ara s'han descrit més de 75 loci per paraparèsia espàstica hereditària, la majoria en una o en molt poques famílies, i s'han clonat més de 50 gens. En un percentatge considerable de casos amb paraparèsia espàstica hereditària no és possible arribar a un diagnòstic mitjançant els estudis genètics convencionals.

La neuroimatge pot mostrar en alguns casos atròfia medul·lar, de l'espleni de cos callós o del cerebel, així com lesions de la substància blanca. Els estudis neurofisiològics poden ajudar a definir si existeix o no una afectació concomitant del sistema nerviós perifèric.

3.1. Paraparèsies espàstiques autosòmiques dominants

Les formes dominants són les més freqüents i els gens més comunament identificats es corresponen amb la paraparèsia espàstica familiar tipus 4 (SPG4), SPG3A i SPG31[32-34,36]. Aquests tres gens són responsables de més del 50 % de tots els casos de paraparèsia espàstica. Poden donar lloc tant a fenotips purs, els més freqüents, com complicats.

SPG4 (*SPAST*)

És la forma més comuna de paraparèsia espàstica (40-45 % dels casos familiars i dels aparentment esporàdics). L'edat d'inici és

molt variable, de fet pot aparèixer durant la infància o en edats fins i tot superiors als 60 anys. És un trastorn fenotípicament heterogeni i amb variabilitat intrafamiliar i interfamiliar. L'expressió clínica varia de subjectes asimptomàtics a subjectes severament incapacitats que necessiten cadira de rodes, passant per individus amb una afectació clínica lleu-moderada. La neuroimatge cerebral i medul·lar no sol mostrar alteracions. La majoria de mutacions descrites (> 70 %) es localitzen a nivell del domini AAA C-terminal.

SPG3A (*ATL1*)

La majoria de casos descrits d'SPG3A apareixen en la infància, i es poden associar a retard motor, afectació neuropàtica amb atròfia muscular distal i debilitat a les cames. També s'ha descrit la presència de malformacions esquelètiques com escoliosi o peus excavats en alguns casos. D'altra banda, cal destacar la presència de formes pures. La neuroimatge sol ser normal o mostrar atròfia del cos callós en alguns casos.

SPG31 (*REEP1*)

Encara que s'associa generalment a formes pures, s'han descrit casos amb disàrtria, disfàgia o tetraparèsia. L'edat d'inici és variable, des de la infància fins als 50-60 anys.

3.2. Paraparèsies espàstiques autosòmiques recessives

Les formes més freqüents d'herència autosòmica recessiva són degudes a mutacions en SPG11 i SPG5A, SPG7 i SPG20[32-34,36]. Generalment, les formes recessives solen associar-se amb més freqüència a fenotips complicats.

SPG11 (*SPATACSIN*)

En alguns casos s'ha descrit la presència de retard psicomotor o disfunció cognitiva, alteració del control d'esfínters, amiotròfia distal o degeneració retiniana. La neuroimatge sol mostrar atròfia del cos callós i en alguns casos atròfia cerebel·losa i alteracions de la substància blanca.

SPG5A (*CYP7B1*)

És una forma amb un espectre fenotípic també ampli, de manera que alguns pacients tenen una paraparèsia espàstica pura i altres poden presentar un fenotip complicat amb atròfia òptica i atàxia cerebel·losa. La RM cerebral pot mostrar alteracions de senyal en la substància blanca.

SPG7 (*PGN*)

En els casos descrits fins ara la malaltia sol aparèixer entre els 20 i els 40 anys i pot associar-se a disàrtria-hipofonia, disfàgia, escoliosi, símptomes cerebel·losos, atròfia òptica i atròfia cerebral cortical i cerebel·losa.

SPG20 (*SPART*)

Es coneix també com a síndrome de Troyer. Sol iniciar-se en la primera infància i s'acompanya de disàrtria, atròfia muscular de les mans, debilitat muscular distal, dificultats en aprendre a caminar i signes cerebel·losos. També s'han descrit dimorfismes facials i malformacions esquelètiques com cifoscoliosis, pèrdua dental o pit excavat. La RM pot mostrar atròfia vermiana i lesions de substància blanca.

3.3. Paraparèsies espàstiques lligades al cromosoma X

Les paraparèsies lligades a l'X afecten homes, solen iniciar-se en la infància i solen ser formes complicades.

SPG1 (*L1CAM*)

Es caracteritza per donar lloc a un fenotip complicat conegut com a síndrome MASA, acrònim degut a les seves manifestacions principals ("mental retardation, aphasia, shuffling gait, adducted thumbs").

SPG2 (*PLP1*)

El gen responsable és el mateix que el de la malaltia de Pelizaeus-Merzbacher. Es pot acompanyar d'atròfia òptica, retard mental i manifestacions cerebel·loses. En alguns casos la neuroimatge cerebral pot mostrar hipomielinització, però de menor severitat que al Pelizaeus-Merzbacher.

SPG22 (*SLC16A2*)

Els pacients poden manifestar, a part de la paraparèsia, retard psicomotor, atròfia muscular generalitzada i atàxia, així com malformacions esquelètiques, dimorfismes facials i àrees d'hipomielinització cerebral a la neuroimatge.

4. Taules

Taula I. Atàxies espinocerebel·loses degudes a expansions de nucleòtids

	Locus	Gen	Expansió
SCA 1	6p23-24	*ATXN1*	CAG
SCA 2	12q23-24	*ATXN2*	CAG
SCA 3/Machado	14q24.3-32.1	*ATXN3*	CAG
SCA 6	19p13	*CACNA1A*	CAG
SCA 7	3p12-13	*ATXN7*	CAG
SCA 8	13q21	*ATXN8*	CTG (NC)
SCA 10	22q	*ATXN10*	ATTCT (NC)
SCA 12	5q31-33	*PPP2R2B*	CAG (NC)
SCA 17	6q27	*TBP*	CAG
SCA 31	16q22.1	*BEAN1*	TGGAA (NC)
SCA 36	20p13	*NOP56*	GGCCUG (NC)
DRPLA	12p12-ter	*ATN1*	CAG

NC: Mutació localitzada a regió no codificant. Mes informació sobre el defecte mol·lecular i la clínica associada a les atàxies hereditàries a www.orpha.net i www.omim.org.

Taula II. Manifestacions clíniques de les atàxies espinocerebel·loses dominants (SCA)

Manifestacions clíniques	SCA
Atàxia pura	**SCA6**, SCA5, SCA8, SCA11, SCA15-16, SCA23, SCA26, SCA29, SCA30, SCA31, SCA37, SCA41, SCA45, SCA47
Polineuropatia	**SCA1**, **SCA2**, **SCA3**, SCA4, SCA18, SCA25, SCA27,SCA38, SCA43, SCA46
Trastorns del moviment	
Corea	***SCA17***, ***DRPLA***, **SCA2**, SCA47, SCA48
Parkinsonisme	**SCA3**, **SCA2**, **SCA17**, **SCA12**, SCA21
Distonia	**SCA3**, **SCA17**, SCA20 (disfonia espasmòdica), SCA35 (torticolis), SCA48
Mioclònies	**DRPLA**, SCA14, SCA19/22
Tremolor	**SCA12**, SCA 26 (cefàlic), SCA27, SCA40
Afectació de motoneurona	
Espasticitat	**SCA3**, **SCA1**, **SCA7**, SCA40, SCA42, SCA44, SCA47
Asta anterior	**SCA3**, SCA36 (fasciculacions, atròfia lingual)
Alteració visió i motilitat ocular	
Retinopatia	**SCA7**
Oftalmoplegia	**SCA3**, **SCA2**, **SCA1**
Sacàdics lents	**SCA2**, **SCA1**, SCA3, SCA7, SCA17
Retracció palpebral	**SCA3**
Ptosi	SCA28
Símptomes corticals	
Epilèpsia	**DRPLA**, **SCA17**, SCA 10, SCA13, SCA47
Cognitiu-conductuals	**SCA17**, **DRPLA**,SCA2, SCA12, SCA27, SCA48
Retard mental	SCA13, SCA21, SCA19/22

En negreta les SCA que s'haurien d'investigar en primer lloc en funció de las manifestacions clíniques acompanyants.

Taula III. Atàxies episòdiques

Tipus	Gen	Edat d'inici	Duració atac	Símptomes associats	Símptomes residuals
EA1	KCNA1	2-15	Segons-minuts	Vertigen, disàrtria, debilitat, tremolor, convulsions	Miocímies
EA2	CACNA1A	2-20	Hores	Vertigen, disàrtria, diplopia, debilitat, cefalea, desviació tònica de la mirada cap amunt, distonia, convulsions, alteració cognitiva.	Nistagmus, atàxia
EA3	Desconegut	1-42	Minuts-hores	Vertigen, diplopia, debilitat, tinnitus, cefalea, visió borrosa	Miocímies
EA4	Desconegut	23-60	Breu	Vertigen, diplopia	Nistagmus, alteració seguiment ocular
EA5	CACNB4	>20	Hores	Vertigen, disàrtria	Nistagmus, atàxia
EA6	SLC1A3	5-14	Hores-dies	Vertigen, debilitat, convulsions	Nistagmus, atàxia
EA7	Desconegut	<20	Hores-dies	Vertigen, disàrtria, debilitat	No
EA8	UBR4	Infància	Minuts-24 h	Vertigen, debilitat	Nistagmus, atàxia, miocímies

Taula IV. Atàxies no dominants

Atàxies autosòmiques recessives

- Atàxia de Friedreich.
- Atàxia amb dèficit de vitamina E.
- Atàxia-telangiectàsia.
- Atàxia con apràxia oculomotora tipus 1 (SCAR1) i tipus 2.
- Atàxia espàstica de Charlevoy-Saguenay (SPAX6).
- SCAR2-SCAR26.
- Associades a espasticitat: SPAX2-SPAX8.
- Altres: atàxia espinocerebel·losa con neuropatia axonal, atàxia espinocerebel·losa d'inici infantil (IOSCA), Marinesco-Sjögren, Joubert, Cayman, Boucher-Neuhäuser, Brown-Vialetto-Van Laere, Wolfram, Ramsay-Hunt, Alexander, errors reparació DNA (xeroderma pigmentosum, Cockayne).
- Errors congènits del metabolisme: Niemann-Pick tipus C, leucodistròfia metacromàtica, malaltia de Krabbe, xantomatosi cerebrotendinosa, gangliosidosi GM1, gangliosidosi GM2, Dèficit de coenzim Q10, Wilson, aceruloplasminèmia, abetalipoproteïnèmia, malaltia de Refsum, sialidosi.

Atàxies lligades a l'X

- Tremolor-atàxia associat a la premutació de l'X-fràgil (FXTAS).
- Altres: Associada a anèmia sideroblàstica (XLSA/A), CASK-related, SCARF, Syndromic X-linked mental retardation Christianson type, X-linked spinocerebellar ataxia 5.

Atàxies mitocondrials

- Kearns-Sayre, MELAS, MERFF.
- Altres: Síndrome de Leigh, NARP, mutacions a POLG (SANDO, MIRAS, MEMSA).

SCAR: Autosomal recessive spinocerebellar ataxia. SPAX: Spastic ataxia. SCARF: Autosomal recessive spinocerebellar ataxia with facial dimorphisms. MELAS: mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke. MERFF: myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. NARP: Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa. POLG: Gamma-polimerasa. SANDO: Sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophthalmoparesis. MIRAS: Mitochondrial recesssive ataxia syndrome. MEMSA: Myoclonic epilepsy, myopathy, sensory ataxia

Més informació sobre el defecte molecular i la clínica associada a les atàxies hereditàries a www.orpha.net i a www.omim.org

Taula V. Manifestacions clíniques en atàxies espinocerebel·loses recessives no Friedrich (SCAR)

Manifestacions clíniques	Tipus d'atàxia espinocerebel·losa recessiva (SCAR)
Formes lentament o no progressives	SCAR2, SCAR6, SCAR8, SCAR22
Polineuropatia	SCAR1, SCAR4, SCAR16 (*STUB1*), SCAR21, SCAR26
Amiotròfia distal	SCAR1, SCAR26
Afectació cordonal posterior	SCAR4, SCAR7
Espasticitat	SCAR10, SCAR12, SCAR16 (*STUB1*), SCAR22
Afectació cognitiva	SCAR2, SCAR5, SCAR9, SCAR10, SCAR11, SCAR12, SCAR13, SCAR14, SCAR17, SCAR18, SCAR20, SCAR22, SCAR23, SCAR25
Epilèpsia	SCAR5, SCAR9, SCAR12, SCAR13, SCAR15, SCAR23
Cataractes	SCAR24
Apràxia oculomotora	SCAR1, SCAR17, SCAR18, SCAR26
Sordesa	SCAR3, SCAR19
Pèrdua de visió/atrofia òptica/retinopatia	SCAR3, SCAR5, SCAR10
Dimorfismes facials, esquelètics o baixa estatura	SCAR5, SCAR13, SCAR20, SCAR23
Aprimament cos callós	SCAR5, SCAR14
Afectació de substància blanca	SCAR7

Taula VI. Paraparèsies espàstiques hereditàries

	Tipus	Cromosoma	Fenotip	Gen/Proteïna
Autosòmica dominant	SPG3A	14q11-24	Pur/complicat	Atlastina (≈10%)
	SPG4	2p22-22	Pur/complicat	Espastina (≈40%)
	SPG31	15q11	Pur/complicat	REEP1 (≈5%)
Autosòmica recessiva	SPG5	8q12-q13	Pur/complicat	CYP7B1
	SPG7	16q24.3	Pur/complicat	Paraplegina
	SPG11	15q13-15	Pur/complicat	Espastacina
	SPG15	14q22-24	Complicat	Espastizina
	SPG20	13q12.3	Complicat	Espartina
Lligada a l'X	SPG1	Xq28	Complicat	L1CAM
	SPG2	Xq22	Pur/complicat	PLP1
	SPG22	Xq21	Pur/complicat	SLC16A2
Errors del metabolisme	Distonia amb resposta a L-dopa, defectes de la remetilació de l'homocisteïna, dèficit d'arginina, trastorns del cicle de la urea, dèficit de biotinidasa, dèficit cerebral de folats, adrenomieloneuropatia, xantomatosi cerebrotendinosa, fenilcetonúria, leucodistròfia metacromàtica, Krabbe, síndrome de Sjögren-Larsson, malaltia per cossos de poliglucosà.			

SPG: Spastic Paraplegia. Solament es mostren les SPG més freqüents. Per a més informació sobre el defecte molecular i la clínica associada a las paraparèsies espàstiques hereditàries es recomana consultar www.orpha.net i www.omim.org

Taula VII. Manifestacions clíniques de las paraparèsies espàstiques

Manifestacions clíniques	Tipus de paraparèsia espàstica hereditària (SPG)
Formes pures	**Dominant: SPG4, SPG3A, SPG31**, SPG6, SPG8, **SPG10**, SPG12, SPG13, SPG19, SPG37, SPG40, SPG42 **Recessiva: SPG5, SPG7, SPG11**,SPG21,SPG28, SPG30, SPG35, SPG48, SPG59, SPG62, SPG72, SPG77 **Lligada al X**: SPG34
Polineuropatia	**Dominant: SPG4, SPG3A, SPG31**, SPG6, SPG10, SPG1, SPG31, SPG36, SPG43. **Recessiva: SPG5A, SPG11, SPG7**, SPG14, SPG25, SPG27, SPG28, SPG30, SPG55, SPG56, SPG57, SPG60, SPG61, SPG66, SPG68, SPG74, SPG75, SPG76, SPG79
Amiotròfia i debilitat de mans	**Dominant: SPG3A, SPG10**, SPG17, SPG38, SPG41 **Recessiva: SPG20, SPG5A, SPG11**, SPG43, SPG15, , SPG26, SPG30, SPG39, SPG43, SPG55, SPG62, SPG73, SPG75
Afectació cognitiva (discapacitat intel·lectual/deteriorament cognitiu)	**Dominant: SPG4, SPG31**, SPG10 **Recessiva: SPG11, SPG15, SPG20**, SPG14, SPG15, SPG18, SPG20, SPG21, SPG26, SPG27, SPG30, SPG32, SPG35, SPG44, SPG45, SPG46, SPG47, SPG49, SPG50, SPG51, SPG52, SPG53, SPG54, SPG56, SPG57, SPG59, SPG64, SPG67, SPG75, SPG78, SPG79 **Lligada a l'X: SPG1, SPG2, SPG22**, SPG16
Afectació cerebel·losa	**Dominant: SPG4, SPG31**, SPG6 **Recessiva: SPG5, SPG7**, SPG15, SPG27, SPG28, SPG30, SPG32, SPG44, SPG45, SPG46, SPG49, SPG50, SPG58, SPG62, SPG66, SPG67, SPG75, SPG76, SPG78, SPG79 **Lligada a l'X: SPG2, SPG22**
Epilèpsia	**Dominant**: SPG6 **Recessiva**: SPG35, SPG47, SPG49, SPG77
Cataractes	**Dominant**: SPG9 **Recessiva**: SPG46
Pèrdua de visió o atròfia òptica o retinopatia pigmentària	**Dominant**: SPG29 **Recessiva: SPG5, SPG11, SPG7**, SPG45, SPG54, SPG55, SPG57, SPG67, SPG68, SPG74, SPG79 **Lligada a l'X: SPG2**, SPG16
Dimorfismes facials o esquelètics i/o estatura baixa	**Dominant: SPG3** **Recessiva: SPG20**, SPG27, SPG49, SPG52, SPG53, SPG62, SPG64, SPG67, SPG77 **Lligada a l'X: SPG22**
Aprimament cos callós	**Recessiva: SPG3, SPG11, SPG7, SPG15**, SPG18, SPG21, SPG46, SPG47, SPG49, SPG54, SPG56, SPG65, SPG66, SPG67, SPG71 **Lligada a l'X: SPG1**
Afectació de substància blanca	**Dominant: SPG10** **Recessiva: SPG11, SPG5**, SPG15, SPG21, SPG35, SPG44, SPG47, SPG48, SPG50, SPG51, SPG54, SPG56, SPG63, SPG64, SPG65, SPG75 **Lligada a l'X: SPG2, SPG22**

En negreta les SPGs més freqüents que s'haurien d'investigar en primer lloc en funció de les manifestacions clíniques acompanyants i del patró d'herència

5. Algoritmes

Figura 1. Algoritme per al diagnòstic genètic de les atàxies

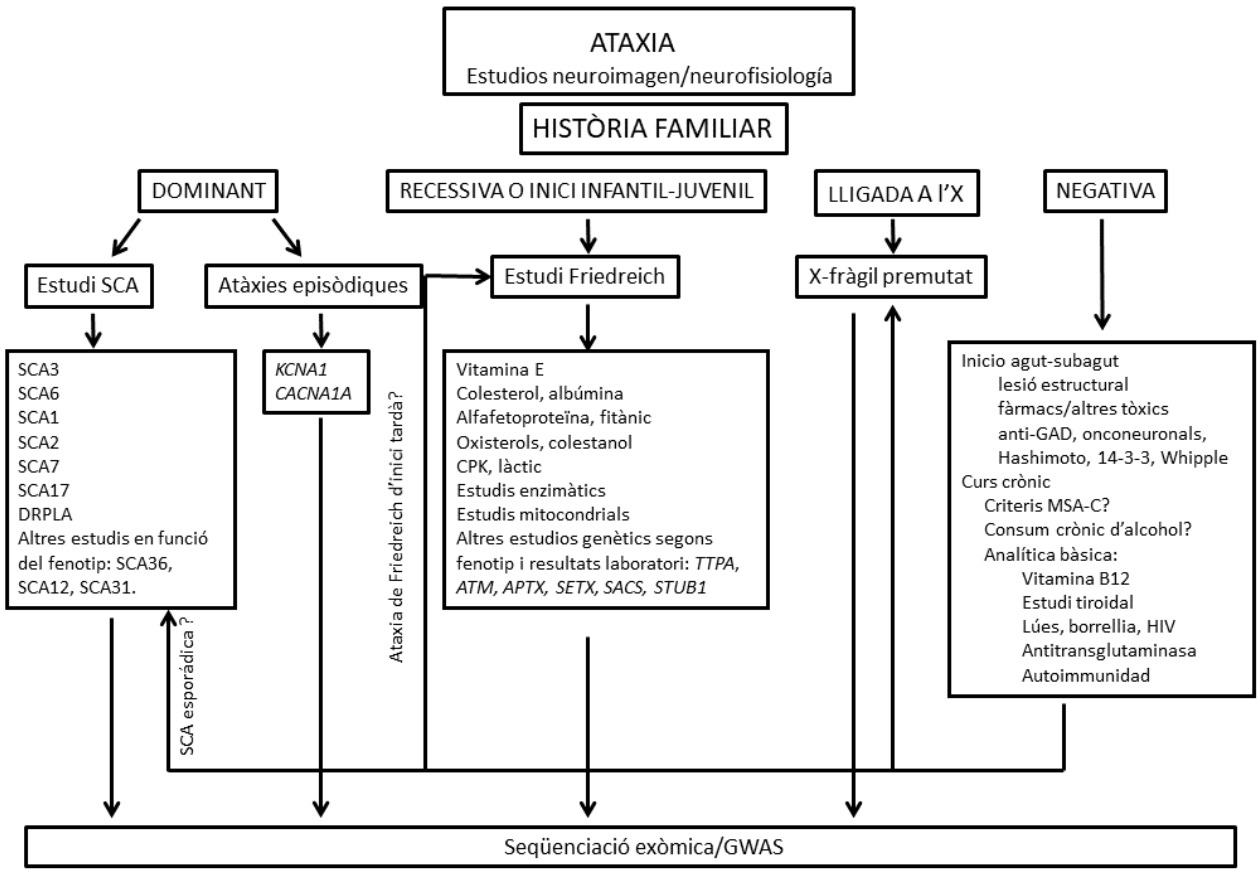
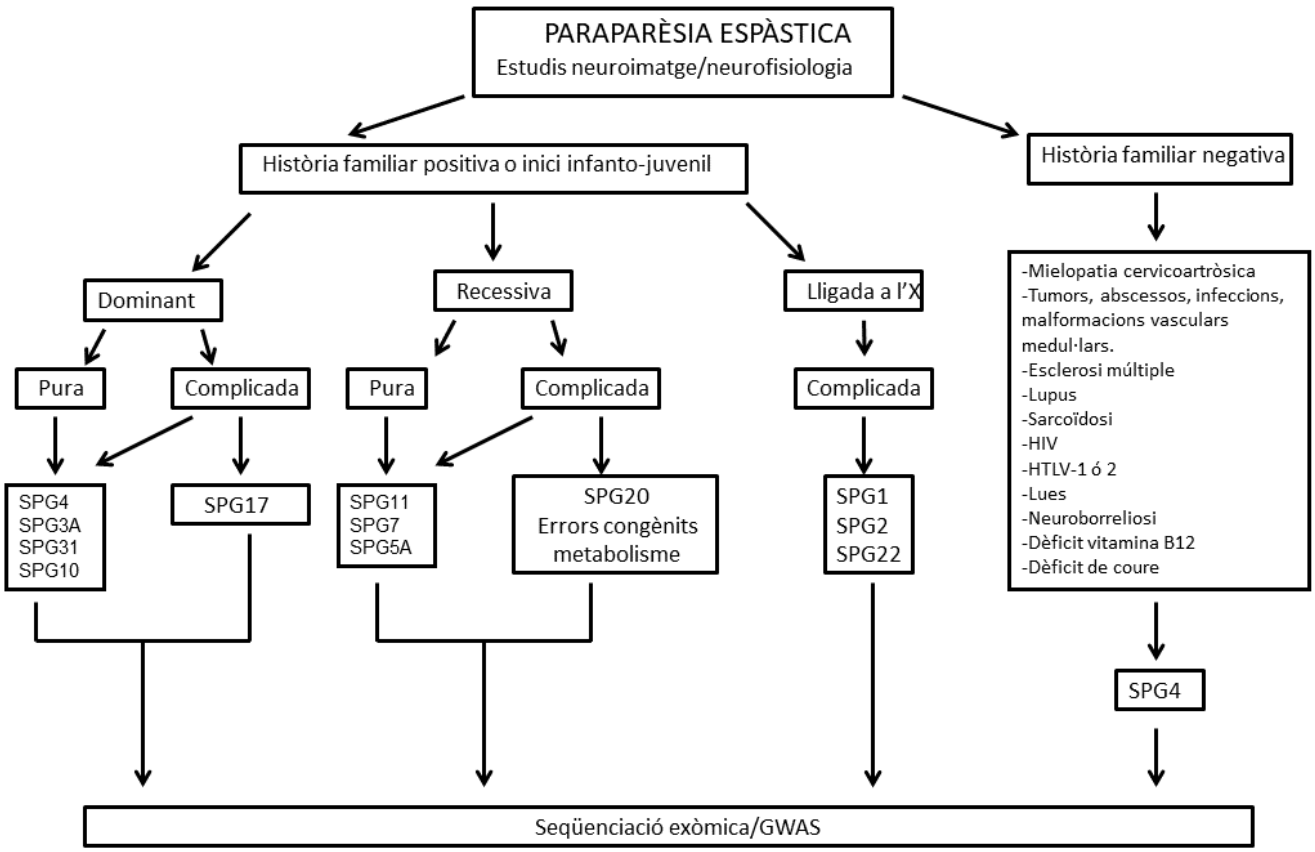


Figura 2. Algoritme per al diagnòstic de les paraparèsies espàstiques



Bibliografia

1. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. Genet Med 2013;15:673-683.

2. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. Neuroepidemiology 2014;42:174–183.

3. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2015.

4. Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, Geschwind DH. Late-onset Friedreich atàxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. Arch Neurol 2005;62:1865-9.

5. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. Lancet Neurol 2010; 9: 94–104.

6. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet 1983;1:1151–5.

7. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol 2004;3:291–304.

8. Schöls L, Amoiridis G, Buttner T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes?. Ann Neurol 1997;42:924-932.

9. Gasser T, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of atàxies and spastic paraplegias. Eur J Neurol 2010;17: 179–88.

10. Jacobi H, Tezenas du Montcel S, Bauer P, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol 2015;14:1101-08.

11. Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:517-25.

12. Németh AH, Kwasniewska AC, Lise S, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neurological disorders using ataxias as a model. Brain 2013;136:3106-18.

13. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, et al. Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. JAMA Neurol 2014;71:1237-46.

14. Pyle A, Smertenko T, Bargiela D, Griffin H, Duff J. Exome sequencing in undiagnosed inherited and sporadic ataxias. Brain 2015;138:276-83.

15. Nibbeling EAR, Duarri A, Verschuuren-Bemelmans CC, et al. Exome sequencing and network analysis identifies shared mechanisms underlying spinocerebellar ataxia. Brain 2017; 140:2860-78.

16. D'Adam MC , Hasan S, Guglielmi L, et al. New insights into the pathogenesis and therapeutics of episodic ataxia type 1. Front Cell Neurosci 2015;19:317.

17. Choi KD, Choi JH. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. J Mov Disord 2016;9:129-35.

18. Coutelier M, Coarelli G, Monin ML, et al. A panel study on patients with dominant cerebellar ataxia highlights the frequency of channelopathies. Brain 2017;140:1579–94.

19. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol 2007; 6: 245–57.

20. Fogel BL. Autosomal-recessive cerebellar ataxias. Handb Clin Neurol 2018;147:187-209.

21. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain 1981;104:589–620.

22. Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

23. Berciano J, Mateo I, De Pablos C, et al. Friedreich ataxia with minimal GAA expansion presenting as adult-onset spastic ataxia. J Neurol Sci 2002;194:75–82.

24. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 1996;271:1423–7.

25. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. N Engl J Med 2012;366:636-46.

26. Parker CC, Evans OB. Metabolic disorders causing childhood ataxia. Semin Pediatr Neurol 2003;10:193-9.

27. Renaud M, Tranchant C, Martin JVT, et al.; RADIAL Working Group. A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. Ann Neurol 2017;82:892-9.

28. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. Fragile X premutation tremor/atàxia syndrome: Molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet 2003;72:869–78.

29. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. Lancet Neurol 2007;6:45–55.

30. Chinnery PF. Mitochondrial Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.

31. Cohen BH, MD, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.

32. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. Lancet Neurol 2008;7:1127–38.

33. Finsterer J, Löscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, et al. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. J Neurol Sci 2012;318:1-18.

34. Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, at al., editors. GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.

35. Sedel F, Fontaine B, Saudubray JM, Lyon-Caen O. Hereditary spastic paraparesis in adults associated with inborn errors of metabolism: A diagnostic approach. J Inherit Metab Dis 2007;30:855–64.

36. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. Exp Neurol 2014; 261:518–39.

5. Distonia

Núria Caballol (a) i Yaroslau Compta (b)
(a) Unitat de Trastorns del Moviment, Servei de Neurologia, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Consorci Sanitari Integral. Unitat de Parkinson Centre Mèdic Teknon. Grup Hospitalari Quiron Salut.
(b) Unitat de Parkinson i Trastorns del Moviment, Servei de Neurologia, Hospital Clínic de Barcelona / IDIBAPS. Departament de Medicina & Institut de Neurociències, Facultat de Medicina - Campus Casanova, Universitat de Barcelona.

1. Introducció

La distonia és un trastorn del moviment hipercinètic heterogeni caracteritzat per contraccions musculars involuntàries que donen lloc a moviments involuntaris de torsió, repetitius o postures anòmales d'una o més parts del cos. Pot ser un símptoma, una síndrome o una malaltia. La classificació nosològica de les síndromes i de les malalties que cursen amb distonia, tradicionalment basada en l'edat de presentació i en la semiologia, s'ha vist revolucionada els darrers 20 anys per la descripció de multitud de formes genètiques causants de distonia (les anomenades formes *DYT*, amb fins a 28 formes conegudes en l'actualitat, començant per la *DYT1* (*TOR1A*) l'any 1997 fins al *DYT28* (*KM2TB*), identificat l'any 2016[1]. El creixent reconeixement de l'espectre fenotípic de les formes monogèniques (amb penetrància i expressivitat variables) ha suposat una millora de la correlació genotip-fenotip, la qual cosa pot arribar a ser molt necessària per a establir un pronòstic i predir la resposta a alguns tractaments. No obstant això, a mesura que es van descobrint nous gens i descrivint nous casos dels gens ja coneguts també es va ampliant l'espectre de correlacions genotip-fenotip, fent que l'anàlisi "gen a gen" ofereixi inconvenients que podrien salvar-se amb l'aplicació en determinats contexts de tècniques d'NSG.

Aquestes mateixes tècniques d'NSG també han fet i continuaran fent que el llistat de gens *DYT* s'ampliï exponencialment. Exemples de gens causants de distonia aïllada detectats amb aquest tipus de tècnica són *CIZ1*, *ANO3* o *TUBB4A*, el gen de la distonia paroxística cinesigènica (*PRRT2*) i d'altres gens causants de distonies "complexes"(*SLC30A10* i *ATP1A3*)[1,2]. Alhora tot aquest descobriment de nous gens ha permès avançar notablement en entendre alguns dels mecanismes fisiopatològics involucrats en algunes formes *DYT* suggerint que la distonia podria ser un trastorn del neurodesenvolupament[3]. Alguns d'aquests mecanismes (disregulació del metabolisme de la dopamina, alteració de l'homeòstasi del calci, defectes de regulació cicle-cel·lular anormal, maduració sinàptica o alteració del reticle endoplasmàtic/nucli cel·lular) han sigut elucidats en models animals[3].

La classificació inicial de la distonia de causa genètica assignava un nombre a cada nou locus identificat, resultant-ne un sistema de classificació complex i confús. Per aquest motiu la *Movement Disorders Society* (*MDS*) ha proposat una nova nomenclatura que es basa en la inclusió de l'abreviatura de la paraula *DYT* seguida del gen específic (així doncs per la forma *DYT1* l'assignació seria *DYT-TOR1A*, mentre que per la distonia-parkinsonisme d'inici ràpid la nomenclatura nova seria *DYT/PARK-ATP1A3*)[4]. La rellevància clínica d'aquesta nova nomenclatura de formes monogèniques de distonia radica en el fet que la classificació actual de distonia inclou dos eixos, un basat en la clínica (edat d'inici, distribució corporal, patró temporal, característiques associades) i l'altre fonamentat en el seu vessant etiològic (per tant incloent la possibilitat que la distonia sigui hereditària i genèticament determinada)[5]. Considerem que aquesta nova classificació resulta molt entenedora en el cas de la distonia, si bé per unificació de la nomenclatura amb la resta de capítols s'ha decidit especificar el locus i entre parèntesi el nom del gen.

2. Distonia aïllada

En la distonia aïllada, la distonia és l'única manifestació motora, però pot anar acompanyada de tremolor.

2.1. Herència autosòmica dominant

DYT1 (*TOR1A*)

Aquesta forma monogènica de distonia generalitzada d'inici precoç va ser relacionada per primer cop l'any 1997 amb el

gen *TOR1A* del cromosoma 9q. Normalment comença a una extremitat (inferior >> superior) cap al final de la primera dècada o principis de la segona, generalitzant-se en els següents cinc anys. L'edat d'inici pot ser variable però no acostuma a excedir el final de la tercera dècada. Tanmateix, s'han descrit casos infreqüents atípics d'inici tardà (40-50 anys) i formes focals sense generalització o d'afectació cranial i cervical[6]. En general, la resposta a l'estimulació cerebral profunda (ECP) és bona.

La mutació més prevalent consisteix en una deleció de tres parells de bases (GAG) donant lloc a una pèrdua d'un àcid glutàmic en el producte final de la proteïna TorsinA[1]. La distonia *DYT-TOR1A* és especialment freqüent entre els jueus Ashkenazies, i de fet la deleció GAG mostra un "efecte fundador", tot i que també pot ser "*de novo*" en població no jueva. L'herència és autosòmica dominant amb penetrància reduïda, al voltant d'un 30 %[2]. De forma infreqüent s'han descrit altres variants (mutacions de pèrdua de sentit o de canvi de marc de lectura) en casos aïllats, però la seva patogenicitat no s'ha pogut confirmar[2]. En portadors asimptomàtics s'ha descrit un retard en l'aprenentatge de tasques motores, en absència de distonia, expandint encara més el concepte de penetrància i expressivitat variable. El polimorfisme D216H ha mostrat reduir la penetrància tant en cultius cel·lulars com en persones[2].

DYT4 (*TUBB4a*)

Es caracteritza per una elevada penetrància i per un fenotip molt característic i gairebé exclusiu amb distonia generalitzada d'inici a l'edat adulta començant per una disfonia laríngia xiuxiuejant ("*whispering dysphonia*") com a conseqüència d'una abducció de les cordes vocals, progressant a distonia generalitzada amb prominent afectació bulbar, anàrtria, disfàgia i una peculiar marxa en "*hobby horse*". S'ha descrit també bona resposta a l'alcohol i al propanolol[7].

Mutacions en el gen *TUBB4a* poden ser clínicament molt heterogènies i causar un fenotip completament diferent conegut com "*hipomielinització amb atròfia dels ganglis basals i del cerebel*" (*H-ABC* de les sigles en anglès). Aquest és un trastorn neurodegeneratiu rar amb inici a la infància i l'adolescència i de ràpida progressió (entre els 5 i els 21 anys), que s'acompanya de retard en l'adquisició de fites motores i de progressiva dificultat per la marxa, incloent atàxia, corea, distonia, així com signes cerebel·losos i piramidals i símptomes bulbars (disàrtria i disfàgia)[8]. Els estudis de ressonància magnètica són característics amb hipomielinització, atròfia cerebel·losa i absència de putàmens[8] (veure també taula III de distonies complexes). S'han descrit fenotips entremitjos, suggerint que depenent de les mutacions o dels factors epigenètics hi ha un espectre clínic entre les manifestacions extremes.

DYT6 (*THAP1*)

Aquesta forma té una penetrància quelcom més elevada que *DYT-TOR1A* (al voltant del 50 %) i amb expressivitat també variable. És d'inici precoç (entre la primera i la segona dècada de la vida), amb generalització aproximadament en la meitat dels casos. A diferència de *DYT1*, té predilecció per la regió cranial i cervical, amb una particular alteració de la parla (en part per afectació laríngia i/o distonia oromandibular)[1,2,9]. S'han descrit alguns casos aïllats amb tremolor d'una extremitat o distonia focal cervical. Les mutacions de *DYT-THAP1* tenen una baixa freqüència en casos esporàdics (1-2 %).

DYT23 (*DYT-CIZ1*)

S'han descrit algunes variants en heterozigosi en el gen *CIZ1* (cromosoma 9q) en alguns pacients amb inici a l'edat adulta (des dels 18 fins als 60 anys), amb distonia cervical.

DYT 24 (*ANO3*)

És de penetrància incompleta i l'edat d'inici pot variar des de la infància fins a la quarta dècada de la vida, però es freqüent al voltant dels 40 anys[10].

El fenotip *DYT-ANO3* es caracteritza per un inici focal amb una distonia-tremolor cefàlica o d'extremitat superior. També s'han descrit casos amb distonia laríngia i blefaroespasme. En aquesta forma de distonia les extremitats inferiors no s'afecten i no s'ha descrit generalització[11].

DYT 25 (*GNAL*)

Aquesta forma té una edat d'inici al voltant dels 30 anys encara que pot variar des dels 7 fins als 54 anys essent la distribució típica la cervical amb possibilitat d'extensió en altres regions corporals en la meitat dels casos, si bé rarament es generalitza[12]. La penetrància sembla ser molt alta encara que no del 100 %.

DYT28 (*KMT2B*)

Aquesta distonia s'origina per mutacions (microdelecions en aproximadament el 30 %) en el gen *KMT2B*. Clínicament és d'aparició precoç (habitualment dins de la primera dècada) començant per l'extremitat inferior com *DYT1-TOR1A*, però també amb una característica i prominent afectació de les regions cervical, cranial i oromandibular que donen lloc a una anàrtria/disàrtria, disfàgia o dificultats per mastegar. La majoria de vegades progressa a una distonia generalitzada i s'han descrit mioclònies en dos casos[13].

Alguns casos poden presentar-se amb unes característiques fenotípiques característiques que es resumeixen en la taula I. A la ressonància magnètica s'han descrit subtils hipointensitats simètriques dels globus pàl·lids (bandes hipointenses), si bé la constància d'aquesta troballa és incerta. També s'ha descrit una bona resposta a l'ECP en aquesta forma de distonia[13].

2.2. Herència autosòmica recessiva

Hi ha dues formes de distonia amb herència autosòmica recessiva (HAR), *DYT2-HPCA* i *DYT26-COL6A3*, que es poden manifestar com distonia generalitzada i distonia aïllada focal/segmentària respectivament, encara que la suposada implicació d'aquests dos gens com a causants de distonia amb HAR és encara qüestionable i resta pendent de confirmació definitiva. Tanmateix, *GNAL*, *THAP1* i *TOR1A* es comporten principalment com gens amb herència autosòmica dominant (HAD), però poden ser heretats de forma infreqüent amb un patró recessiu (majoritàriament casos familiars d'homozigots i només per *THAP1* casos esporàdics amb distonia d'extremitat superior d'inici tardà[14-16]. Finalment, i també de forma infreqüent, mutacions en el gen de l'atàxia-telangiectàsia poden donar lloc a fenotips de distonia aïllada o distonia mioclònica (distonia combinada)[17].

En aquest apartat només es ressaltaran les distonies aïllades amb HAR. En la taula II es resumeixen fenotips infreqüents amb HAR de gens que habitualment s'hereten amb patró d'herència autosòmic dominant.

DYT2 (*HPCA*)

Aquesta és una forma rara de distonia recessiva d'inici a la infància, descrita per primer cop en tres famílies jueves sefardites amb distonia cervical o a una extremitat que progressava a formes segmentàries o generalitzades[18].

Des del punt de vista de la distribució corporal, es pot veure afectació cranial, cervical o de la parla, tot i que amb un curs relativament "benigne" i menys incapacitant a l'edat adulta[18].

DYT27 (*COL6A3*)

Aquest tipus de distonia amb HAR relacionada amb el gen *COL6A3* (Collagen VI, alpha-3) va ser descrita l'any 2015. Aquest gen havia sigut prèviament associat a miopaties congènites amb patró d'herència autosòmic tant dominant com recessiu[19].

Mentre que les mutacions de les miopaties es concentren en la regió N-terminal i el domini "triple helical" del gen *COL6A3*, totes les mutacions descrites associades a distonia es localitzen en canvi a l'extrem C-terminal i en tots els casos els pacients tenen una mutació a l'exó 41[20].

Des del punt de vista clínic, aquesta és una distonia focal o segmentària d'inici precoç (6-20 anys) i que pot afectar la regió cervical i facial, així com la musculatura bulbar i d'extremitats superiors[20].

No obstant, els estudis de segregació del gen i el seu paper en la distonia romanen controvertits.

3. Distonia combinada amb altres trastorns del moviment

3.1. Distonia combinada amb parkinsonisme

DYT3 (*TAF1*)

Aquesta forma de distonia-parkinsonisme lligada al cromosoma X, també anomenada "malaltia de Lubag" (cromosoma Xq13.1), és endèmica a l'illa de Panay (Filipines). Tot i que es desconeix l'alteració genètica responsable, estudis de lligament genètic han pogut identificar una regió de menys de 300 kb, la qual conté el gen *TAF1* (*TATA box-binding protein-associated factor 1*)[21].

Des del punt de vista clínic, els signes parkinsonians poden acompanyar o precedir la distonia. Müller et al. van estudiar el curs natural de la malaltia en 42 pacients de 21 famílies filipines diferents, i van trobar que l'edat d'inici era de 35 +/-8 anys i que la distonia podia afectar la regió cranial i cervical, extremitats inferiors o superiors i tronc, mentre que un 36 % de casos tenien parkinsonisme[22].

Com és d'esperar pel patró d'herència, aquesta forma de distonia afecta predominantment els homes i la penetrància és complerta. Encara que les dones serien portadores heterozigotes asimptomàtiques, s'han descrit també dones amb un fenotip variable amb tremolor, parkinsonisme, corea i distonia, suggerint que la inactivació preferencial de l'X pugui explicar aquest fenomen[22].

Distonia amb resposta a L-DOPA (*DRD*)

Fins a l'actualitat hi ha tres gens que codifiquen enzims involucrats amb la biosíntesi de dopamina i que s'han relacionat de manera convincent amb la DRD: el gen *GCH1* (*GTP* hidroxilasa), *TH* (tirosina hidroxilasa) i *SPR* (sepiapterina reductasa). Aquesta última entitat es menciona a l'apartat de distonies complexes.

- **DYT5a (*GCH1*)**

  Les mutacions en heterozigosi del gen *GCH1*, conegudes també com a "malaltia de Segawa", representen el 60-80 % de les DRD autosòmiques dominants, essent la penetrància incomplerta i més baixa en homes (40-50 %) que no pas en dones (80 %)[2].

  Des del punt de vista clínic, la presentació típica és de distonia que comença per l'extremitat inferior i alteració de la marxa a la primera dècada de la vida (i que per tant es pot confondre amb la paràlisi cerebral infantil o amb la paraparèsia espàstica), amb fluctuacions diürnes pel que fa a la severitat de la distonia i excel·lent resposta a la levodopa (habitualment amb dosis baixes o de menys de 600 mg)[23,24]. En general s'ha descrit una gradual generalització amb parkinsonisme i tremolor distònic o tremolor postural a 8-10 Hz com a complicacions[2]. A l'edat adulta les fluctuacions durant el dia desapareixen i els símptomes es tornen "estàtics"[23].Tanmateix, també s'han descrit formes de distonia lleu amb curs evolutiu molt lent que fins i tot no requereixen tractament, casos de tremolor distònic o parkinsonisme d'inici a l'edat adulta i formes de presentació atípiques amb distonia cranial-cervical i disfonia espasmòdica[24,25]. Per últim, mutacions bial·lèliques amb HAR donen lloc a un fenotip a la infància molt sever amb retard del desenvolupament, hipotonia o espasticitat i epilèpsia[25].

  S'han descrit més de 100 mutacions (*missense*, *nonsense*, *frameshift*, *splice-site* o deleccions) del gen *GCH1* que codifica per la *GTP* hidroxilasa, la qual actua com enzim limitant en la biosíntesi de la dopamina via biopterina. Atès que la biopterina és un substrat intermedi per a la biosíntesi d'altres neurotransmissors com la serotonina, això podria explicar l'elevada freqüència de símptomes no motors (trastorns del son o psiquiàtrics). Des del punt de vista del diagnòstic, també pot ajudar trobar nivells baixos de biopterina i neopterina en LCR[2].

  S'ha descrit que mutacions de *GCH1* també estan associades a major risc de malaltia de Parkinson (MP)[26]. Seguint amb la relació amb la MP, cal tenir en ment que de vegades la malaltia de Segawa pot confondre's amb la MP d'inici juvenil (causada per Parkina però també per DJ-1 i PINK-1) atenent que aquestes poden ser dominades per la distonia, que també respon a l-dopa. En aquests casos la pràctica d'un SPECT de transportador de dopamina pot ser d'ajuda si no s'ha fet cap test genètic, ja que la hipocaptació afavoriria l'opció de parkinsonisme genètic.

- **DYT5b (*TH*)**

  De forma infreqüent la DRD es pot heretar amb una HAR amb mutacions en el gen que codifica per la tiroxina hidroxilasa (TH), involucrada en la conversió de la fenilalanina a la dopamina i també enzim limitant de la síntesi de catecolamines com la noradrenalina i l'epinefrina[2]. Així doncs, segons aquests defectes bioquímics trobaríem nivells baixos d'àcid homovalínic i 3-metoxi-4hidroxifeniltilenglicol, mentre que la biopterina en LCR seria normal.

  En aquesta forma de distonia s'han descrit diferents fenotips. Un fenotip lleu amb DRD d'inici a la infància que debuta amb distonia, un fenotip greu amb distonia d'inici precoç amb parkinsonisme, hipotonia axial i retard

global del desenvolupament, i per últim un fenotip més greu amb una disfunció neurològica complexa que inclou encefalopatia, retard del desenvolupament global, hipotonia axial, severa hipocinèsia amb espasticitat d'extremitats inferiors, ptosis i crisis oculogires[2].

En general les mutacions bial·lèliques de *TH* donen lloc a un fenotip molt més complex que per a les de *GCH1*.

- **PARK2 (*Parkin*), PARK6 (*PINK1*) i PARK7 (*DJ1*)**
  Les mutacions en els gens PARK2, PINK1 i DJ1, ja revisats al capítol de Parkinson, poden manifestar-se com una distonia amb resposta a la levodopa però amb DAT SPECT alterat a diferència de la DRD com s'ha descrit anteriorment.

DYT12 (*ATP1A3*)

Mutacions d'HAD en el gen *ATP1A3* (que codifica per la bomba iònica, subunitat alpha-3 transportadora ATPasa Na+/K+) són la causa de la distonia-parkinsonisme d'inici ràpid)[27]. Es caracteritza per inici brusc (associat a un factor desencadenant com ara febre, exercici físic o estrès emocional) i debuta a l'adolescència o en adults joves. Els símptomes distònics es desenvolupen en hores o setmanes, assolint ràpidament el seu màxim, sense progressió posterior i tenen una típica progressió rostrocaudal amb una implicació prominent de la regió bulbar (distonia oromandibular, disàrtria i disfàgia) que s'acompanyen de bradicinèsia amb o sense rigidesa[1,27]. La resposta a la levodopa és escassa i el tractament es basa en benzodiazepines (clonazepam).

Les mutacions del gen *ATP1A3* estan lligades a una varietat de síndromes clínics (pleiotropia) incloent epilèpsia, migranya hemiplègica, atàxia o la síndrome *CAPOS* (de l'anglès: *cerebellar atàxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing los*)[28].

DYT16 (*PRKRA*)

Les primeres mutacions bial·lèliques del gen *PRKRA* (*protein activator of interferon-induced protein-kinase EIF2AKa*) es van descriure l'any 2008 en pacients amb quadre de distonia-parkinsonisme[29]. Recentment s'han descrit casos familiars amb distonia generalitzada d'inici precoç amb mutacions en homozigosi en PRKRA (la majoria d'ells amb la mateixa mutació missense c.665C>T, p.Pro222Leu.rs 121434410, com a probable resultat d'un efecte fundador)[30].

Altres entitats que cursen amb distonia-parkinsonisme (taules III i IV)

Exemples d'aquesta entitat són la malaltia de *Kufor-Rakeb*, la síndrome *SENDA* o el *FBXO7* (*PARK15*), mutacions en els gens *SPG11* o *SLC6A3 related dopamine transporter deficiency syndrome* (*DTDS*), la malaltia de Wilson i els trastorns per acumulació de dipòsits de ferro (*NBIA o Neuronal Brain Iron acumulation*) que es resumeixen en la taula III (distonies complexes) i taula IV (*NBIA*).

3.2. Distonia combinada amb mioclònies (DM)

DYT11 (*SGCE*)

Les mutacions del gen *SGCE* (sarcoglican epsilon) són una causa freqüent de DM d'HAD amb penetrància reduïda, caracteritzada per mioclònies induïdes per l'acció i amb resposta a l'alcohol[1]. S'han descrit al voltant de 80 mutacions diferents (la majoria d'elles *frameshit* amb pèrdua de funció, *splice-site*, *nonsense* o delecions d'exons sencers) que codifiquen per un èpsilon, membre de la família dels sarcoglicans[31].

S'inicia habitualment a la infància o a l'adolescència amb mioclònies com a clínica predominant i distonia a la regió cervical o a les extremitats superiors. Les mioclònies poden provocar-se amb tasques motores, com escriure o dibuixar[2]. De cara al consell genètic és important tenir en compte que els portadors asimptomàtics poden tenir amb freqüència comorbiditats psiquiàtriques (trastorn obsessiu compulsiu, ansietat i dependència a l'alcohol). Pel que fa al consell genètic a diferència de la resta de distonies aïllades amb patró d'HAD i penetrància reduïda, es produeix un fenomen d'*imprinting* matern (penetrància reduïda per transmissió materna)[2].

Alguns dels pacients amb fenotip de DM però sense mutacions en el gen d'*SGCE* poden tenir mutacions en altres gens, com ara *ADCY5*, *ANO3*, *CACNA1B* i *KCTD17*, i en altres casos encara no es troba cap mutació coneguda[32].

DYT23 (*CACNA1B*)

Aquesta canalopatia pot donar lloc a DM amb un fenotip

similar a *DYT-SGCE* també amb un patró d'HAD d'inici a la infància. També hi pot haver distonia cervical i axial amb resposta a l'alcohol i comorbiditats psiquiàtriques. No obstant això, la distribució i les característiques de les mioclònies són diferents, ja que poden afectar extremitats inferiors a més de les superiors, s'incrementen amb l'acció i són una causa d'inestabilitat a la bipedestació[32].

3.3. Distonia combinada amb corea

Tant la corea hereditària benigna (*TITF1*) com les mutacions d'*ADCY5* es detallen en el capítol de corees.

4. Distonies associades a altres trastorns neurològics o sistèmics

Abans classificades com a distonies heredodegeneratives i secundàries les DC, en què la distonia domina el quadre clínic, es resumeixen a la taula III. També s'inclouen trastorns que habitualment es presenten amb altres fenotips, però en els quals la distonia pot ser un símptoma predominant.

La malaltia de Wilson és un trastorn amb HAR causat per mutacions en el gen *ATP7B* que codifica per un transportador de coure ATPasa. S'han descrit al voltant de 500 mutacions diferents, la majoria de les quals missense[33]. Clínicament pot manifestar-se amb diferents combinacions de disàrtria, distonia, parkinsonisme, tremolor o coreoatetosi, entre els 20 i els 30 anys. El diagnòstic es basa en la determinació de la ceruloplasminèmia, cuprèmia i cuprúria en 24 hores però la seqüenciació complerta del gen *ATP7B* permet confirmar el diagnòstic. Idealment caldria realitzar el test genètic a tots els familiars de primer grau[33].

5. Distonies paroxístiques

Es caracteritzen per episodis de distonia o altres moviments discinètics separats de períodes lliures de símptomes[2]. També es poden acompanyar d'altres trastorns neurològics com és el cas de les mutacions d'*SLC2A1*, i en alguns casos els símptomes neurològics es poden cronificar i tornar-se "fixes". També es resumeixen a la taula V.

DYT10 o DYT19 (*PRRT2*)

Aquest tipus de distonia paroxística també d'HAD és la coneguda com discinèsia paroxística cinesigènica (DPC), la qual té una prevalença estimada d'1 per 150.000 habitants[34]. En aquest cas, els episodis consisteixen en moviments distònics o coreïformes que duren de segons a minuts i que poden ser tant freqüents com de més de 100 cops al dia, desencadenats per moviments bruscos o *startle*[2]. Generalment el moviment paroxístic apareix a l'extremitat afectada, en cas que la distonia s'acompanyi d'altres trastorns del moviment. Com en el cas de DYT8, pot haver-hi una aura prèvia, bona resposta a carbamazepina i absència de generalització o de progressió. També es pot trobar història familiar d'epilèpsia a la infància o migranya hemiplègica, ja que l'espectre del gen *PRRT2* també inclou l'epilèpsia benigna familiar infantil i fenotips combinats (DPC amb convulsions infantils)*2,4*.

DYT8 (*MR1*)

Les mutacions d'MR1 (o també conegut com *PNKD*, Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia) són una causa de discinèsia paroxística no-cinesigènica amb HAD. S'inicia a la infància o l'adolescència i cursa amb postures distòniques, discinèsies coreiques o moviments balístics de les extremitats o de la cara que poden durar de minuts a hores[2,34]. Abans dels episodis hi poden haver símptomes premonitoris. Es poden precipitar per factors desencadenants com ara alcohol, cafeïna o estrès i menys freqüentment amb l'exercici, la fatiga o el fred mentre que el descans nocturn pot prevenir els atacs. Els atacs poden ocórrer diverses vegades al dia o bé algunes vegades al llarg de la vida.

DYT9 o DYT18 o DYT19 (*SLC2A1*)

Les mutacions del gen *SLC2A1* són una causa de discinèsia paroxística induïda per l'exercici. Des del punt de vista molecular suposen una deficiència del principal transportador de glucosa del cervell (*GLUT1* o transportador de glucosa tipus 1)[35,36].

El ventall fenotípic de les mutacions del gen *SLC2A1* inclou en un extrem el quadre d'inici a la infància de discinèsia paroxística induïda per l'exercici, amb atacs de corea, atetosi o distonia de les extremitats inferiors, precipitats per l'exercici (córrer o

caminar), però a diferència de les mutacions d'MR1 o PRRT2, no hi ha sensació premonitòria o aura[2]. Els símptomes milloren amb glucosa intravenosa o dieta cetogènica permanent, encara que el quadre pot tornar-se estàtic en el temps[35]. Altres símptomes acompanyants poden ser epilèpsia, atàxia, anèmia hemolítica o espasticitat[2].

A l'altre extrem de l'espectre del gen *SLC2A1* pot ocórrer un quadre greu de retard psicomotor precoç, epilèpsia farmacoresistent, microcefàlia, espasticitat, atàxia, tremolor, distonia, coreoatetosi i bal·lisme amb un curs evolutiu que pot ser paroxístic, estàtic o estàtic amb empitjoraments paroxístics[2].

Altres gens recentment identificats com causants de moviments paroxístics són *KCNMA1* i *FOXG1*[37,38].

6. Taules

Taula I. Distonia aïllada amb HAD

Gen	Fenotip típic (Clinical clues)	Altres fenotips	Locus
DYT1 / DYT-TOR1A	Distonia d'inici precoç (inici per extremitat inferior)	Edat d'inici tardà Focal o segmentària Espasme escrivent Afectació cranial-cervical	DYT1
DYT4 / DYT-TUBB4A	Inici edat adulta, distonia laríngia, distonia generalitzada, afectació prominent de la regió bulbar, marxa "hobbie horse"	H-ABC syndrome (hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and the cerebellum) Paraplegia espàstica	DYT4
DYT6 / DYT-THAP1	Inici precoç, fenotip mixt. Afectació cranial (oromandibular i distonia laríngia), cervical o tronc	Distonia segmentària d'extremitats superiors	DYT6
DYT23-CIZ1	Distonia aïllada cervical		DYT23
DYT24-ANO3	Inici tardà de distonia "tremòrica" cervical o d'extremitat superior	Blefarospasme o distonia laríngia	DYT24
DYT25-GNAL	Inici edat adulta Distonia segmentària amb afectació cervical Pot evolucionar a generalitzada		DYT24
DYT28 / DYT-KM2TB	Inici precoç Distonia focal/segmentària/generalitzada Afectació extremitat inferior, cranial i cervical Anàrtria, disfàgia Microcefàlia, estatura baixa, estrabisme, apràxia oculomotora, dismorfia facial, alteracions PSQ, retard del desenvolupament, espasticitat, afectació dermatològica i afectació renal		DYT28

Taula II. Distonia aïllada amb HAR

Gen	Fenotip	Locus
DYT1-TOR1A**	Artrogriposi, retard del desenvolupament, estrabisme i tremolor	DYT1
DYT6-THAP1**	Distonia generalitzada amb severa afectació d'inici precoç	DYT6
DYT25-GNAL**	Inici molt precoç (1 any) Generalització a la infància amb retard mental lleu	DYT25

DYT2-HPCA	Distonia segmentària o generalitzada d'inici a la infància (cranial, cervical, extremitat o parla)	DYT2
DYT27-COL6A3	Focal o segmentària. Inici precoç. Distonia afectant regió cervical, cranial, bulbar i extremitat superior early-onset dystonia (neck, face, bulbar muscles and upper limbs)	DYT27

** Nota: de forma molt infreqüent, els gens GNAL, THAP1 i TOR1A es poden heretar amb HAR. Es tracta de casos de distonia aïllada associada a gens dominants però en homozigosi.

Taula III. Distonies complexes

Distonies complexes (aquelles en les quals la distonia domina el quadre clínic però es troba en el context d'un fenotip complex incloent altres símptomes a banda dels trastorns del moviment)				
Trastorn/ *Designació MDS*	Trastorns del moviment	Altres símptomes	Herència	Locus
Síndrome de Lesch-Nyhan ***DYT/CHOR-HPRT***	**Distonia**, corea, ocasionalment balisme	Hiperuricèmia, cristalúria, retard psicomotor i mental, espasticitat, alteracions de la MOE, autolesions (comportaments compulsius), artritis gotosa, nefrolitiasi, insuficiència renal	Lligat a l'X	No
Deficiència d'Acetoacetil-CoA tiolasa ***DYT/CHOR-ACAT1***	Descompensació metabòlica i dany ganglis basals que pot cursar amb **distonia** i corea	No	AR	No
Acidèmia glutàrica tipus I ***DYT/CHOR-GCDH***	**Distonia**, corea (habitualment seguint a les crisis oculogires), parkinsonisme (més tard)	Crisis metabòliques agudes amb dany als ganglis basals (predominantment putamen i caudat), greu hipotonia del tronc macrocefàlia, discinèsies oro-facials, espasticitat, deteriorament cognitiu (variable), hemorràgies o higromes subdurals, cefalees, crisis comicials	AR	No
Acidúria Metilmalònica/ ***DYT/CHOR-MUT***	**Distonia**, corea, ocasionalment atàxia	Vòmits d'inici neonatal, crisis comicials, letargia, hipotonia, cetoacidosis, hiperamonièmia, retard psicomotor, espasticitat, pancreatitis, nefritis, estatura baixa, crisis metabòliques agudes amb confusió o encefalopatia, dany ganglis basals (sobretot globus pàl·lid)	AR	No
Acidúria propiònica/ ***DYT/CHOR-PCCA/PCCB***	**Distonia**, ocasionalment corea	Vòmits d'inici neonatal, crisis comicials, letargia, hipotonia, cetoacidosis, hiperamonièmia, retard psicomotor, espasticitat, cardiomiopatia, crisis metabòliques agudes amb confusió o encefalopatia, dany ganglis basals (sobretot nuclis putamen i caudat)	AR	No
Deficiència de descarboxilasa aromàtic l-aminoàcid/ ***DYT-DDC***	**Distonia**, ocasionalment corea, hipocinèsia	Retard del desenvolupament, hipotonia axial, crisis oculogires, ptosis, símptomes autonòmics, alteracions del son, fluctuacions diürnes amb milloria amb el son	AR	No
Hipermanganesèmia amb distonia, policitèmia i cirrosi hepàtica ***DYT/PARK-SLC30A10***	**Distonia**, parkinsonisme	Hipermanganesèmia, policitèmia, hepatitis crònica, disàrtria	AR	No
Deficiència de sepiapterin-reductasa/ ***DYT/PARK-SPR***	**Distonia**, parkinsonisme	Retard psicomotor, hipotonia axial, hipertonia a extremitats i hiperreflèxia, crisis oculo-gires, símptomes psiquiàtrics, disfunció autonòmica, fluctuacions diürnes i milloria amb el descans, no hiperfenilalaninèmia	AR	No

Deficiència de dihidropteridina reductasa/ *DYT/PARK-QDPR*	**Distonia**, parkinsonisme	Retard del desenvolupament, hipotonia axial, crisis comicials, disfunció autonòmica, hiperfenilalaninèmia	AR	No
Deficiència de 6-piruvoil-tetrahidrpterina sintetasa/ *DYT/PARK-PTS*	**Distonia**, parkinsonisme	Irritabilitat neonatal, hipotonia axial, retard del desenvolupament, crisis, crisis oculogires, disfunció autonòmica, hiperfenilalaninèmia	AR	No
Síndrome del dèficit de transportador de dopamina/ *DYT/PARK-SLC6A3*	**Distonia i parkinsonisme** (d'inici infantil, casos atípics d'inici juvenil), ocasionalment corea a la infància	Retard del desenvolupament lleu, hipotonia truncal, flúter ocular, crisis oculogires, iniciació de l'inici de les sacades, disfunció bulbar	AR	No
Malaltia de Wilson/ *DYT-ATP7B*	**Distonia**, ocasionalment parkinsonisme i/o corea	Tremolor aletejant, de repòs, d'acció, intencional, discinèsies orofacials, disàrtria, hepatopatia, anell de Kayser-Flaisher, símptomes psiquiàtrics	AR	No
Malaltia dels ganglis basals amb resposta a biotina-tiamina/ *DYT-SLC19A3*	**Distonia**, parkinsonisme (principalment rigidesa), ocasionalment atàxia, corea	Encefalopatia subaguda, coma (desencadenada per febre), paràlisi de parells cranials, signes piramidals, signes cerebel·losos, disfàgia, retràs intel·lectual, epilèpsia	AR	No
Síndrome de Mohr-Tranebjaerg	**Distonia**	Sordesa neurosensorial, ceguesa cortical, deteriorament cognitiu, alteracions del comportament, signes piramidals	Lligat a l'X	No
Neuropatia òptica hereditària de Leber/ *DYT-mtND6*	**Distonia** (mutació G14459A)	Inici juvenil (pèrdua de visió subaguda; neuropatia òptica hereditària de Leber), encefalopatia, espasticitat, disfunció bulbar, deteriorament cognitiu	Mitocon drial	No
Gangliosidosi GM1 (tipus III, forma adult/crònic) *DYT/PARK-GLB1*	**Distonia**, parkinsonsime	Signes piramidals, disàrtria, dèficits cognitius (lleus a l'inici), anormalitats esquelètiques, estatura baixa, clouding corneal, cardiomiopatia	AR	No
Aceruloplasminèmia *NBIA/DYT/PARK-CP*	**Distonia**, atàxia, corea, parkinsonisme, tremolor	Deteriorament cognitiu, símptomes psiquiàtrics, DM, degeneració retiniana, anèmia, dipòsits de ferro hepàtics. Dipòsits de ferro: afectació més homogènia, de caudat, putamen, tàlem, dentat	AR	No
Trastorns que habitualment es presenten amb altres fenotips però en els quals pot predominar la distonia				
Atàxia espinocerebel·losa- 3 *SCA3-ATXN3*	Parkinsonisme, **distonia**, corea, espasticitat, paraparèsia espàstica, neuropatia, motoneurona inferior		AD	SCA3
Atàxia espàstica del locus SAX2 al·lèlica Autosòmica recessiva *HSP/KIF1C*	**Distonia**, atàxia	Corea, mioclònies, disàrtria, retard del desenvolupament, retard mental lleu, hipodòntia, ptosis, estatura baixa, sordesa neurosensorial, peus plans, lesions de substància blanca	AR	SPG58
Neurodegeneració associada a la proteïna de la membrana mitocondrial (MPAN) *HSP/NBIA-C19orf12*	**Distonia**, parkinsonisme	Parèsia espàstica progressiva, disàrtria, disfàgia, deteriorament cognitiu, neuropatia axonal motor, atrofia nervi òptic, símptomes psiquiàtrics, incontinència urinària Dipòsits de ferro: GP- banda hiperintensa de la làmina medul·lar medial entre GPI i GPE, SN	AR	NBIA4/ SPG43

Taula IV. NBIA

Trastorn/ Designació MDS	Trastorns del moviment	Altres símptomes	Herència	Locus
Neurodegeneració associada a pantotenato-kinasa (PKAN)/ *NBIA/DYT-PANK2*	**Distonia**, parkinsonisme, corea	Espasticitat, disàrtria, deteriorament cognitiu, paràlisi mirada voluntària, símptomes psiquiàtrics, retinopatia pigmentària. Acumulació de ferro en globus pàl·lid, signes de l'ull del tigre	AR	NBIA1
Neurodegeneració associada a PLA2G6 (PLAN)/ *NBIA/DYT/PARK-PLA2G6*	**Distonia**, parkinsonisme, atàxia	Deteriorament cognitiu, signes piramidals, símptomes psiquiàtrics (fenotip adult), atàxia (fenotip a la infància). Acumulació de ferro en globus pàl·lid i substància negra, o poden tenir en estriat; pot no haver-hi acumulació de ferro	AR	NBIA2 PARK14
Neurodegeneració associada a la proteïna betapropeller (BPAN). També síndrome SENDA *NBIA/PARK-WDR45*	**Distonia**	Retard intel·lectual, trastorn del desenvolupament, deteriorament cognitiu progressiu, crisis comicials, espasticitat, estereotípies tipus Rett, trets autístics, símptomes neuropsiquiatries, trastorns del son, incontinència urinària, encefalopatia epilèptica infantil. Dipòsits de ferro: SN>GP halo hiperintens envoltat d'una hipointensitat lineal a la SN en T1	AD	NBIA5
Neurodegeneració associada a la proteïna de la membrana mitocondrial (MPAN) *HSP/NBIA-C19orf12*	**Distonia, parkinsonisme**	Parèsia espàstica progressiva, disàrtria, disfàgia, deteriorament cognitiu, neuropatia axonal motor, atrofia nervi òptic, símptomes psiquiàtrics, incontinència urinària Dipòsits de ferro: GP- banda hiperintensa de la làmina medul·lar medial entre GPI i GPE, SN	AR	NBIA4/ SPG43
Neuroferritinopatia *NBIA/Corea-FTL*	**Distonia**, parkinsonisme, corea	Discinèsia oromandibular, disfàgia, deteriorament cognitiu, alteracions del comportament, ferritina baixa Dipòsits de ferro: GP, caudat, putamen, SN, nucli vermell, canvis quístics en ganglis basals, necrosi pal·lidal	AD	NBIA3
Neurodegeneració associada a la hidroxilasa d'àcids grassos (FAHN) *HSP/NBIA-FA2H*	**Distonia**, parkinsonisme, atàxia	Tetraparèsia espàstica, deteriorament cognitiu, atròfia cerebel·losa tronc, disàrtria, disfàgia, atròfia del nervi òptic, crisis comicials Dipòsits de ferro: GP (més subtils que altres NBIAs)	AR	SPG35
Aceruloplasminèmia *NBIA/DYT/PARK-CP*	**Distonia, atàxia, corea, parkinsonisme**	Dipòsits de ferro: Afectació més homogènia de caudat, putamen, tàlem, dentat. Altres característiques: deteriorament cognitiu, trastorn PSQ, diabetis mellitus, degeneració retiniana, anèmia	AR	

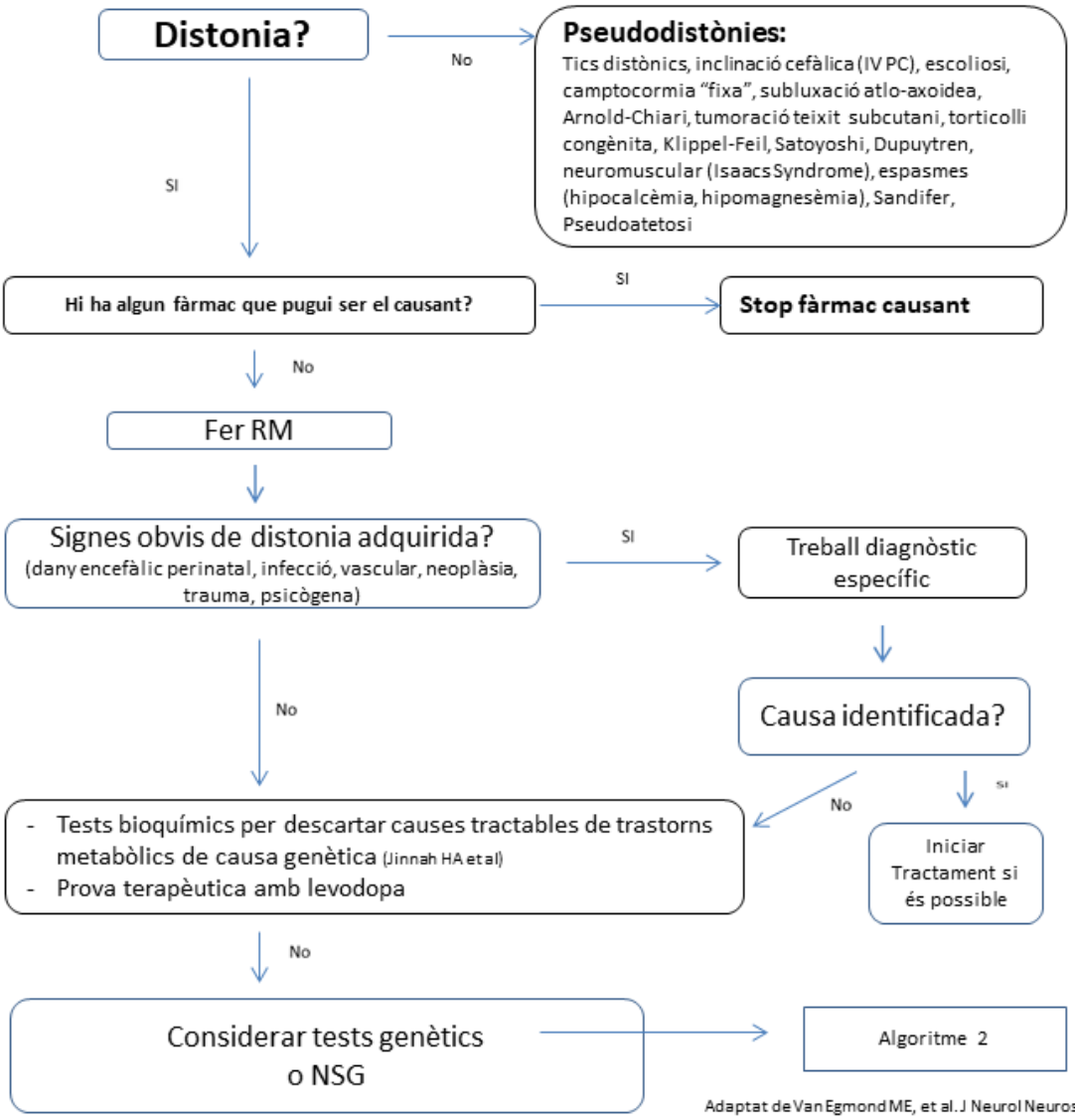
Taula V. Distonies paroxístiques

Gen	Distribució distonia inici	Pistes clíniques: duració/ factors desencadenants/ altres	Altres signes	Curs progressiu	Tractament	Locus
MR1	Extremitats/ cara	Minuts-hores/ Alcohol, cafeïna, estrès	Corea Balisme	No	CBZ i altres FAEs	DYT8
PRRT2	Extremitats	Segons a minuts/ Moviment/ AF d'epilèpsia o MHF	Discinèsies coreiques o epilèpsia a la infància	No	CBZ i altres FAEs	DYT10 o DYT19
SLC2A1	Extremitats inferiors	Exercici o gana/ Atàxia, espasticitat o anèmia hemolítica	Epilèpsia Retard desenvolupament MH	Sí (pot progressar a distonia estàtica)	Glucosa iv/dieta cetogènica/ Triheptanoïna	DYT18 o DYT19

*** CBZ (carbamazepina); FAEs (fàrmacs antiepilèptics); MHF (migranya hemiplègica familiar); MH (migranya hemiplègica).

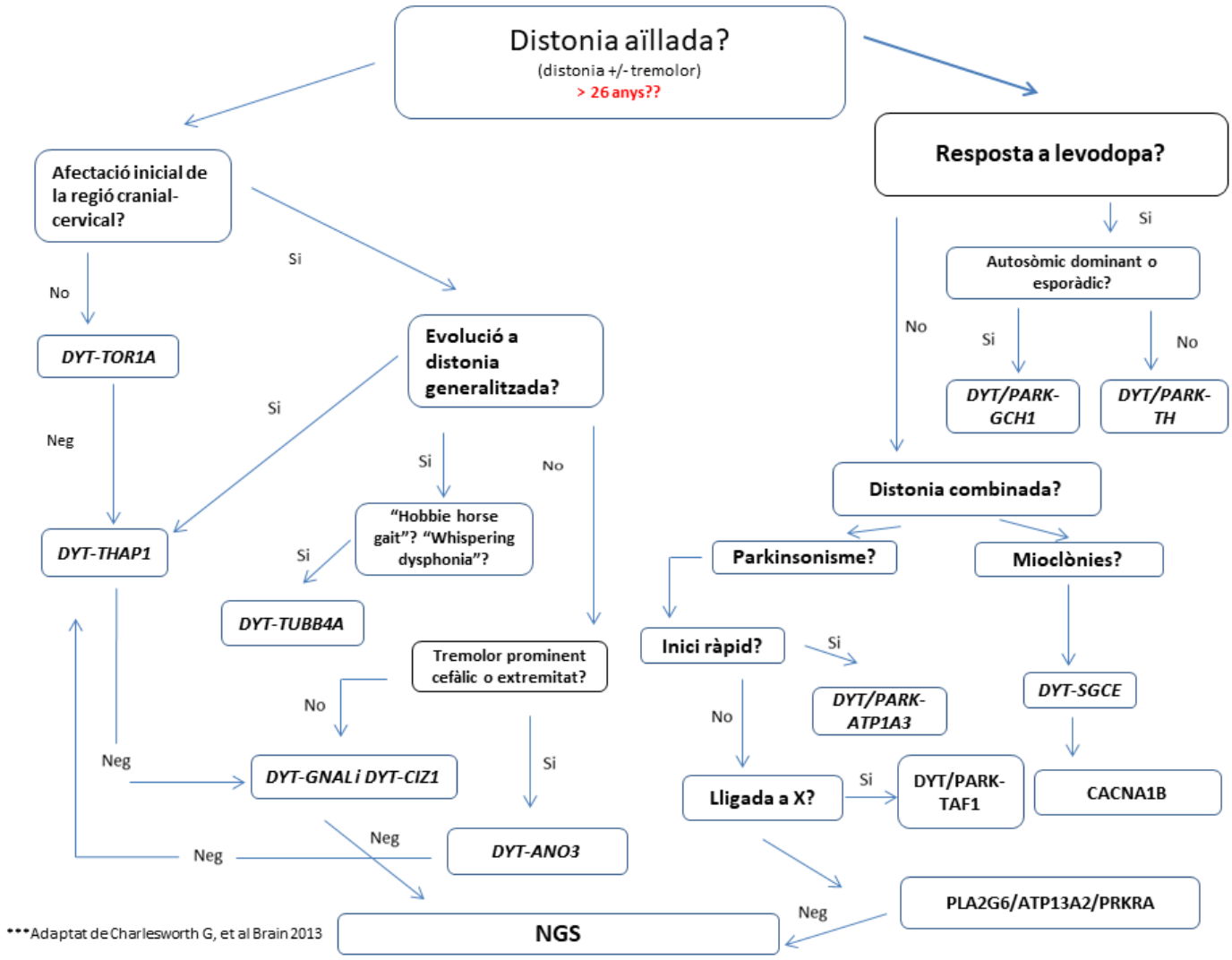
7. Algoritmes

Figura 1. Flux diagnòstic en la distonia



Adaptat de Van Egmond ME, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015 (ref 48)
Jinnah HA, et al. Mov Disord 2018

Figura 2. Diagnòstic diferencial segons regió inicialment afectada, evolució, simptomatologia acompanyant a la distonia o resposta a la levodopa



Bibliografia

1. Lohmann K, Klein C. Update on the genetics of Dystonia. Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17(26):1-12.

2. Charlesworth G, Bathia K and Wood NW. The genetics of dystonia: new twist in an old tail. Brain 2013;136:2017-37.

3. Ledoux MS, Dauer WT and Warner TT. Emerging common molecular pathways for primary dystonia. Mov Disord 2013;28(7):968-81.

4. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force. Mov Disord 2016;31(4):436-57.

5. Albanese A, Bathia K, Bressman SB et al. Phenomenology and classification of Dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013;28(7):863-73.

6. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. Mov Disord 2006;21(10):1782-4.

7. Erro R, Hersheson J, Ganos C, et al. H-ABC syndrome and DYT4: Variable expressivity or pleiotropy of TUBB4 mutations?. Mov Disord 2015;30(6):828:33.

8. Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation. Brain 2014;137:1921-30.

9. LeDoux MS, Xiao J, Rudzinskam M, et al. Genotype-phenotype correlations in THAP1 dystonia: molecular foundations and description of new cases. Park Relat Disord 2012;18(5):414-25.

10. Charlesworth G, Plagnol V, Holmström KM, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. Am J Hum Genet 2012;91(6):1041-50.

11. Stamelou M, Charlesworth G, Cordivari C, et al. The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations. Mov Disord 2014;29(7):928-34.

12. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. Nat Genet 2013;45(1):88-92.

13. Zech M, Boesch S, Maier EM, et al. Haploinsufficiency of KMT2B, encoding the Lysine-specific Histone methyltransferase 2B results in early-onset Generalized Dystonia. Am J Hum Genet 2016;99(6):1377-87.

14. Schneider SA, Ramirez A, Shafiee K, et al. Homozygous THAP1 mutations as cause of early-onset generalized dystonia. Mov Disord 2011;26(5): 858-61.

15. Kariminejad A, Dahl-Halvarsson M, Ravenscroft G, et al. TOR1A variants cause a severe arthrogryposis with developmental delay, strabismus and tremor. Brain 2017;140:2851-2859.

16. Saunders-Pullman R, Raymond D, Stoessl AJ, et al. Variant atàxia telangiectasia presenting as primary-appearing dystonia in Canadian Mennonites. Neurology 2012;78(9):649-57.

17. Cummins G, Jawad T, Taylor M et al. Myoclonic head jerks and extensor axial dystonia in the variant form of ataxia telangiectasia. Parkinsonism Relat Disord 2013;19(12):1173-4.

18. Carecchio M, Reale C, Invernizzi F, et al. DYT2 screening in early-onset isolated dystonia. Eur J Paediatr Neurol 2017;21(2):269-71.

19. Zech M, Lam DD, Francescatto L, et al. Recessive mutations in the a3(VI) collagen gene COL6A3 cause early-onset isolated dystonia. Am J Hum Genet 2015;96(6):883-93.

20. Jochim A, Zech M, Gora-Stahlberg G, et al. The clinical phenotype of early onset isolated dystonia caused by recessive COL6A3 mutations (DYT27). Mov Disord 2016;31(5):747-50.

21. Lohmann K and Klein C. Genetics of Dystonia: What's known? What's new? What's next?. Mov Disord 2013;7:899-905.

22. Domingo A, Westenberger A, Lee LV, et al. New insights into the genetics of X-linked dystonia-parkinsonism. Eur J Hum Genet 2015;23:1334-1340.

23. Segawa M and Nomura Y. Genetics and pathophysiology of Primary Dystonia with special emphasis on DTY1 and DYT5. Semin Neurol 2014;34:306-311.

24. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuch P, et al. Autosomaldominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:839-845.

25. Tadic V, Kasten M, Bruggemann, et al. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and nonmotor signs. Arch Neurol 2012;1-5.

26. Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. Brain 2014;137:2480-2492.

27. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, et al. The phenotypi spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. Brain 2007;130:828:35.

28. Hully M, Ropars J, Hubert L, et al. Mosaicism in ATP1A3-related disorders not just a theoretical risk. Neurogenetics 2017;18(1):23:38.

29. Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez J et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. Lancet Neurol 2008: 7:207-2015.

30. Quadri M, Olgiati S, Sensi M, et al. PRKRA mutation causing early-onset generalized dystonia-parkinsonism (DYT16) in an Italian family. Mov Disord 2016;31:765-7.

31. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. Nat Genet 2001;29:66-9.

32. Balint B and Bathia K. Isolated and combined dystonia syndromes- an Update on new genes and their phenotypes. Eur J Neurol 2015;22:610-617.

33. Brandmann O, Weiss KH and Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. Lancet Neurol 2015;14(1):103-113.

34. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, et al. Genotype-Phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. Neurology 2007;68:1782-1789.

35. Jinnah HA, Albanese A, Bathia KP. Treatable inherited rare moviment disorders. Mov Disord 2018;33:21-35.

36. Pérez-Dueñas B, Prior C, Ma Q, et al. Childhood chorea with cerebral hypotrophy: a treatable GLUT1 energy failure

syndrome. Arch Neurol 2009;66:1410-1414.

37. McGuire S, Chanchani S, Khurana SS. Paroxysmal dyskinesias. Semin Pediatr Neurol 2018;25:75-81.

38. Papandreou A, Schneider RB, Augustine EF, et al. Delineation of the moviment disorders associated with FOXG1 mutations. Neurology 2016;86(19):1794-1800.

39. Van Egmond ME, Kuiper A, Eggink H, et al. Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:774-781.

40. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. Front Neurol 2013;4:1-7.

6. Consens

1. Recomanacions del test genètic per patologia

1.1. Malaltia de Parkinson i parkinsonismes

Malaltia de Parkinson

- L'estudi genètic a la MP està justificat, en general, quan hi ha antecedents familiars de MP, quan la malaltia debuti a una edat precoç (<40 anys) o bé en pacients amb una presentació clínica atípica.

Paràlisi supranuclear progressiva i degeneració corticobasal

- El genotip H1/H1 és un factor de risc genètic no útil per al diagnòstic de PSP o DCB, ja que està present com a mínim al 50 % del individus sans.
- En els casos d'inici <60 anys amb almenys un familiar de primer grau afecte amb un fenotip similar (DFT, PDP o DCB), la seqüenciació del gen *MAPT* pot ajudar a determinar la causa de la malaltia. Només cal seqüenciar els exons 9 al 13 de *MAPT*.
- Està recomanada l'anàlisi de l'expansió del gen *C9orf72* en malalts amb inici de la malaltia < 70 anys amb parkinsonisme atípic, deteriorament cognitiu frontotemporal i història familiar de DFT o ELA.

Atròfia multisistèmica

- Proposem que només en situacions d'alta sospita diagnòstica està justificat analitzar el gen de la SCA17 o el de la SCA3.
- En casos amb AMSc amb presentació clínica atípica o alteracions en la RNM suggestives de FXTAS, recomanem realitzar la determinació de l'X-Fràgil (repeticions al gen *FMR1*).

FXTAS

En homes >50 anys amb característiques clíniques i/o radiològiques congruents amb FXTAS es recomana l'anàlisi de la premutació del gen *FMR1*.

Malaltia de Wilson

- En els casos de parkinsonisme d'inici primerenc amb algun element atípic per al diagnòstic de MP o alteracions a la RMN cerebral als ganglis basals, està indicat fer l'anàlisi de ceruloplasmina, cuprèmia i cuprúria de 24 hores (aquesta darrera és indispensable).
- En els casos en què la cuprèmia, cuprúria de 24 hores i/o ceruloplasmina estiguin alterades es recomana la seqüenciació completa del gen *ATP7B*.
- En els casos d'alta sospita amb determinació bioquímica no inequívoca es recomana la seqüenciació completa del gen *ATP7B*.
- Desaconsellem per tant la biòpsia hepàtica pel diagnòstic de Wilson ja que la seqüenciació del gen comporta el diagnòstic etiològic de la malaltia de Wilson i evitarem els riscs de la biòpsia hepàtica.

Parkinsonismes familiars infreqüents

La realització d'una RM cerebral pot ajudar a l'orientació diagnòstica genètica en aquests casos. La determinació de ferritina o ceruloplasmina pot orientar quin gen hem d' analitzar primer. Està indicat fer a l'anàlisi genètica del gen corresponent quan les característiques clíniques i l'inici de la malaltia es correspongui amb l'evidència disponible. Malgrat tot, donada la gran variabilitat i complexitat fenotípica, la raresa d'aquestes variants, la llarga llista de malalties possibles i, en conseqüència, en la majoria dels casos, la baixa probabilitat d'identificar el gen responsable en la primera anàlisi, recomanem la realització d'una seqüenciació d'exoma complet, i si és possible en més d'un membre afecte de la família.

1.2. Corees

Malaltia de Huntington

En les Guies de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) per al diagnòstic molecular de trastorns neurogenètics, el test genètic de la MH es recomana (Nivell B) davant un pacient amb clínica de corea progressiva i alteracions neuropsiquiàtriques, amb o sense història familiar positiva de MH, i inexplicable per altres causes.

Corees hereditàries negatives per a la MH

En les guies esmentades de l'EFNS, es conclou que no es poden donar recomanacions per al diagnòstic genètic per a cap dels gens rars que ocasionen fenocòpies de la MH. Des del GETM-CAT de l'SCN aconsellem fer NGS en aquests casos.

1.3. Paraparèsies espàstiques i atàxies

Atàxies

- La recomanació de la EFNS per a l'estudi genètic d'atàxies recessives és iniciar l'estudi amb l'atàxia de Friedreich, especialment si hi ha una neuropatia sensitiva i absència d'atròfia cerebel·losa marcada a la neuroimatge. L'estudi molecular per a les atàxies amb apràxia oculomotora, l'atàxia-telangiectàsia o l'atàxia amb dèficit de vitamina E es recomana quan hi ha troballes bioquímiques, com ara nivells reduïts d'albúmina o vitamina E o augment del colesterol o alfafetoproteïna al sèrum (veure Figura 1 del capítol d'Atàxies).
- Una eina útil, donada la complexitat diagnòstica d'aquest tipus d'atàxies no Friedreich, es pot trobar a http://www.radial-ataxia-algorithm.com. En aquesta pàgina es poden introduir dades clíniques, neurofisiològiques i radiològiques d'un pacient amb atàxia autosòmica recessiva i el sistema elabora un llistat amb les atàxies que amb més probabilitat concordarien amb les dades introduïdes. No obstant això, la superposició fenotípica dels diferents genotips i el fet que algunes formes recessives només s'hagin descrit en unes poques famílies, la qual cosa dificulta la correlació fenotip-genotip, fa de la seqüenciació de l'exoma complet una eina imprescindible en el diagnòstic d'aquestes atàxies recessives.

Paraparèsies espàstiques

- Per les formes aparentment esporàdiques i autosòmiques dominants s'hauria d'estudiar genèticament SPG4 com a primera opció.
- Si la seqüenciació genètica fos negativa, es recomana estudi de dosis gènica de SPG4 mitjançant MLPA.
- Si SPG4 és negatiu i l'herència és autosòmica dominant, aleshores els següents passos serien estudi de SPG3A (en casos d'inici abans dels 20 anys), SPG31 i SPG10 (en casos associats a neuropatia perifèrica).
- A les formes amb atròfia del cos callós estaria recomanat estudiar SPG11 i SPG15 i a les formes atàxiques SPG7.
- De totes maneres, aquestes recomanacions estan en fase de revisió i de fet la xarxa europea de malalties neurològiques rares proposa estudi d'SPG4 i si fos negatiu passar a la seqüenciació de l'exoma complet (comunicació personal).

1.4. Distonia

- Sol·licitar l'estudi de deleció GAG del gen *TOR1A* (DYT1) en pacients amb distonia aïllada d'inici precoç (menys de 26 anys) o en pacients de més de 26 anys però amb història familiar de distonia.
- Si la sospita és de DRD, llavors cal sol·licitar *GCH1* (DYT5a) o *TH* (DYT5b).
- En cas de fenotip de distonia amb mioclònies, cal sol·licitar *SGCE* (DYT11).
- La nostra recomanació és sol·licitar *NGS* en cas de negativitat dels gens anteriors.

2. Consens de la Societat Catalana de Neurologia per a l'estudi genètic en trastorns del moviment

Malgrat que en alguns casos concrets, tal com s'ha explicat en les recomanacions per patologia, es pot arribar al diagnòstic amb la seqüenciació d'un sol o d'uns pocs gens, en la majoria de casos caldrà fer la NGS per arribar a un diagnòstic i a un consell genètic precisos.

Tot i que la NGS superaria en temps i en cost el preu de fer l'estudi de gen aïllat, el preu de la seqüenciació d'un gen pot oscil·lar entre 150 i 250 euros cadascun, mentre que el cost aproximat de fer un exoma complert o NGS amb més de 100 gens pot oscil·lar des de 500 fins a 1.300 euros.

Per tant, les noves tècniques de seqüenciació massiva o NGS ens permetran avaluar el genoma a un cost relativament baix en comparació a la seqüenciació gen a gen en casos de diagnòstic complex, fent-ho en menys temps, i obtenint per tant una major eficiència, sense oblidar les implicacions

ètiques i la complexitat interpretativa de les tècniques de NGS.

És important que tots aquests resultats siguin valorats pel neuròleg juntament amb l'equip de suport de genètica.