

Guía clínica y de pacientes de Paraparesia Espástica Hereditaria*

José Berciano^a, José Gámez^b, Victoria Álvarez^c, Ignacio Pascual^d, Juan Conejero^e, y Manuel Posada^f

- (a) Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, UC/IFIMAV, 398008 Santander; correo electrónico: jaberciano@humv.es
- (b) Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, UAB, Barcelona; correo electrónico: 12784jgc@comb.es
- (c) Servicio de Genética Molecular, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; correo electrónico: victoria.alvarez@sespa.princast.es
- (d) Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid; correo electrónico: ipascualp.hulp@salud.madrid.org
- (e) Sección de Neuro-Urología y Urodinámica, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, UAB, Barcelona; correo electrónico: jconejer@vhebrón.net
- (f) Jefe de Área de la Unidad del SAT, Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER-Pabellón 11), ISCIII, Madrid; correo electrónico: mposada@isciii.es

*Patrocinadores: IIER (Subdirector General, Dr. Manuel Posada) y Asociación Española de Parálisis Espástica Hereditaria (Presidente, Don Francisco Rodríguez-Galván)

Correspondencia

Dr. Manuel Posada

Subdirector General

Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (Pabellón 11), ISCIII

Silesio Delgado, 6

28029 Madrid

Tel.: 91 822 2044; fax: 91 387 7895

Correo electrónico: mposada@isciii.es

Análisis histórico

En una serie de cuatro trabajos consecutivos, publicados entre 1880 y 1904, Adolf Strümpell (figura 1) describió el caso de dos familias con un cuadro clínico uniforme caracterizado por transmisión autosómica dominante (al menos en la familia Polster) y progresiva pseudo-parálisis espasmódica de las piernas (figura 2), esto es, con predominio de la espasticidad dinámica sobre la debilidad piramidal y la hipertonía de reposo, un dato semiológico que será más adelante corroborado como característico de la paraparesia espática hereditaria (PEH) (para revisión, ver Berciano et al, 2000). El inicio de los síntomas varió entre 34 y 56 años. En dos estudios autópsicos se observó degeneración de los haces piramidales, de los cordones posteriores y de los tractos espino-cerebelosos.

En breve, Strümpell describió una auténtica entidad nosológica, pese a lo cual en la literatura ha habido una tendencia a designar al síndrome con el epónimo “enfermedad de Strümpell-Lorrain”. Esto merece un breve comentario. La tesis de Lorrain se puede dividir en tres partes. La primera es una revisión general donde el autor aborda qué se entiende por una enfermedad familiar. La segunda es una descripción clínica de su casuística que comprendía cuatro casos esporádicos (números I, II, III y XXI) y dos casos familiares (el caso XXII corresponde a un dudoso caso de PEH, y el caso XXVIII sufría ataxia espástica familiar); además, en esta segunda parte Lorrain llevó a cabo una revisión de la literatura que entonces incluía ya 20 publicaciones. Y en la tercera parte, el autor francés describe la neuropatología de PEH traduciendo el caso F. Gaum descrito por Strümpell y presentando los hallazgos histológicos en un caso esporádico de su serie. Lorrain concluyó que las enfermedades familiares tienen numerosas formas de transición, y que PEH y la tabes espasmódica hereditaria son designaciones clínicas equiparables (Berciano et al, 2000).

Resulta obvio que Strümpell definió un síndrome hereditario clínico-patológico, caracterizado por una semiología restringida a la paraparesia espástica que actualmente se encuadraría en la PEH “pura”, y un substrato neuropatológico uniforme con degeneración limitada al haz piramidal y otros tractos espinales. Lorrain llevó a cabo una revisión de la literatura describiendo una casuística personal heterogénea; de hecho, ninguno de sus pacientes podría ser retrospectivamente considerado como ejemplo de PEH “pura”. Por razones históricas y para evitar confusiones nosológicas, el epónimo enfermedad de “Strümpell” y no el de enfermedad de “Strümpell-Lorrain” debería ser utilizado para la designación de la PEH “pura”, y tal epónimo no debería ser aplicado para las formas complicadas de PEH.

Clasificación

Actualmente sigue vigente la clasificación clínico-genética de la PEH propuesta por Harding a comienzos de la década de los 80 (Tabla 1). Esta autora propuso que PEH debería clasificarse en base al tipo de transmisión hereditaria, entonces se reconocía la autosómica dominante (AD) y la autosómica recesiva (AR), y la semiología que básicamente comprendía formas “puras” o “no complicadas” (con paraparesia espástica que puede ir acompañada de urgencias urinarias e hipopalestesia) y formas “complicadas” (en las que paraparesia espástica se acompaña de una pléyade de síntomas y signos, tales como oligofrenia, ataxia, neuropatía, sordera, cataratas o amiotrofia). Dentro de PEH-AD “pura”, Harding distinguió el tipo I usualmente con inicio sintomático por debajo de los 35 años, y tipo II con inicio en general por encima de los 35 años.

Con los portentosos avances de la genética molecular de la última década, la nosología de la enfermedad ha estado en constante cambio. Actualmente se han descrito

31 *loci*, que designan con el acrónimo SPG (de *spastic gait*) seguido de un número que en general deriva del orden cronológico de localización cromosómica de los respectivos *loci* (Tabla 2). Nótese que, aunque infrecuentes, hay formas de PEH con herencia ligada al sexo. Para estar al corriente de la cuestión recomendamos al lector que acceda a las siguientes direcciones de *internet*: i/ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/paturl_data.php; ii/ <http://www.geneclinics.org/profiles/hsp/>; iii/ <http://www.med.umich.edu/hsp/>; iv/ <http://www.sp-foudation.org>; y v/ www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html.

Epidemiología

La prevalencia de la PEH “pura” en España ha sido fijada en 9’6 casos por 100.000 habitantes (Polo et al, 1991), lo cual implica que en nuestro País hay en torno a 4.000 enfermos. Las tasas de prevalencia en países de la UE varían entre 1 y 11’9 casos por 100.000 habitantes. Los fenotipos “puros” son más frecuentes que los “complicados”. PEH-AD “pura” es la forma más frecuente de la enfermedad representando en torno al 65% de todos los casos (Polo et al, 1993).

Anatomía patológica

La lesión fundamental en la PEH asienta en la vía motora central (figura 3), que se origina en las neuronas piramidales de la corteza motora de donde parten los haces piramidales que, sin interrupción y tras su decusación en el bulbo raquídeo, llegan a la médula espinal contralateral (esto implica que cada corteza motora envía impulsos al hemicuerpo contralateral). A este nivel y tras establecer sinapsis con una interneurona, los haces piramidales inervan las neuronas del asta anterior de la médula espinal, que actúan como la vía motora final común, responsable a la postre de la contracción

muscular. Así, pues, los haces piramidales no son sino la prolongación del citoplasma de las neuronas piramidales con la correspondiente envoltura mielínica. Las partes más distales de estos haces son las que descienden hasta la médula lumbo-sacra, para establecer sinapsis con las neuronas motoras que inervan los músculos de las piernas. Estas partes más distales son las que primero suelen acusar el fallo energético del soma neuronal matriz, situado en el cerebro. La disfunción de haz piramidal produce paresia espástica con exaltación de los reflejos miotáticos y respuestas plantares extensoras.

El principal hallazgo anatómo-patológico es una degeneración de los haces córtico-espinales, más acusada en la médula torácica y sacra (figura 4). Dado que no hay una apreciable pérdida neuronal en el área motora, se ha propuesto que las neuronas motoras superiores son incapaces de mantener la vitalidad de las porciones distales de los axones córtico-espinales (fenómeno de “dying-back”) (Oppenheimer y Esiri, 1992). Precisamente esta topografía degenerativa justifica que durante buena parte del curso clínico los signos piramidales predominen en las piernas, y que la debilidad piramidal de los brazos sea tardía o incluso inexistente (ver leyenda de la figura 1). La principal lesión asociada es una degeneración de los cordones posteriores (haces de Goll), que justifica la hipopalestesia subclínica de los pies, un mero signo clínico de cualquier fenotipo de PEH.

Etiopatogenia

Se han clonado 13 genes de los 32 *loci* hasta ahora descritos (ver tabla 2), siendo mutaciones puntuales junto a deleciones o inserciones los defectos génicos habituales en los genes clonados. Escapa al objeto de este trabajo hacer un análisis pormenorizado de los mecanismos moleculares patogénicos, que el lector puede encontrar en las recientes revisiones de Wilkinson y Swash (2006) y de Fink (2006). En la figura 5 se resumen los

mecanismos patogénicos que conducen a la disfunción de los haces córtico-espinales. Las mutaciones de los genes *LICAM* y *PLP* originan fallo de la migración neuronal durante el desarrollo y de la mielinización, causando fenotipos infantiles graves, usualmente con afectación de múltiples sistemas neurales (ver tabla 3). Las citopatías mitocondriales son causa de un complejo y creciente número de síndromes neurodegenerativos, entre los que se cuenta PEH-AR/AD, “pura” o “complicada”, asociada a mutaciones de genes de *paraplegin* o *Hsp60* (ver tablas 2 y 3). Como en la forma axonal de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (tipo II) con la que a menudo se compara PEH, hay un creciente número de mutaciones génicas que codifican para diversas proteínas citosólicas involucradas en los mecanismos de transporte neuronal y axonal (ver figura 5, y tablas 2 y 3), que particularmente afectan a la dinámica de los microtúbulos. Así, pues, pese al limitado repertorio semiológico de PEH, en lo esencial limitado a paraparesia espástica, los mecanismos bioquímicos que conducen a la disfunción de los haces córtico-espinales se vislumbran muy diversos y complejos; indudablemente su clarificación constituye un reto para el futuro inmediato.

Dentro de PEH-AD, los genotipos más frecuentes son SPG4 (20%-40% de todos los casos) y SPG3 (10% de todos los casos).

Cuadro clínico y evolución

El inicio sintomático ocurre a cualquier edad, aunque para PEH-AD “pura” el inicio suele oscilar entre la primera y séptima década de la vida (media, 30 años) (Polo et al, 1993). La semiología cardinal de la enfermedad es paraparesia espástica progresiva y simétrica (Figura 6), que con el avance de la enfermedad se suele acompañar de urgencia urinaria. Los reflejos en las piernas están exaltados y las respuestas plantares suelen ser extensoras. La paresia piramidal de miembros superiores

es tardía y relativamente infrecuente. Puede haber hipopalestesia distal en las piernas y pies cavos. Probablemente por la coexistencia de semiología radiculo-cordonal posterior, los signos piramidales son más acusados durante la marcha que en reposo; de hecho el propio Strümpell designó a esta enfermedad como pseudoparálisis espasmódica para destacar el predominio de la espasticidad dinámica sobre la debilidad e hipertonia detectadas en la mesa de exploración. En las formas AD se distinguió un tipo I con inicio por debajo de los 35 años y otro tipo II con inicio por encima de esta edad (*vide supra*). Con el advenimiento de los recientes estudios genéticos, se ha demostrado que existen suficientes solapamientos de las edades de inicio entre las formas genéticas de PEH-AD como para sugerir que tal distinción por edad de inicio es artificiosa. En todo caso las formas de inicio tardío acostumbran a tener un curso clínico más rápido. Muchos pacientes están confinados a la silla de ruedas al llegar a los 60 ó 70 años. Pese a todo la esperanza de vida no está reducida. Al igual que ocurre en muchas otras patologías hereditarias, existe una alta variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar (Harding, 1984; Polo et al, 1993). Se han descrito algunos casos de mutaciones con penetrancia incompleta en el gen SPG3A (Rainier et al, 2006; Alvarez V comunicación personal) y en el gen SPG4 (Depienne et al, 2006). Las mutaciones *de novo* son raras, aunque se han descrito algunos casos en el gen SPG3A (Rainier et al, 2006; Alvarez V, comunicación personal).

El cuadro clínico de las formas “complicadas” de PEH se resume en la tabla 3.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se basa en la historia familiar, el cuadro clínico y en la exclusión de otras causas adquiridas de paraparesia espástica (p.e., mielosis funicular o mielopatías infecciosas incluyendo la sífilis o HIV). Dado que penetrancia incompleta y

mutación *de novo* son rarísimas en la enfermedad, el diagnóstico de PEH es inaceptable en casos aislados con mielopatía neurodegenerativa primaria (p.e., esclerosis lateral primaria), en los que el árbol genealógico descarte sin ambages una transmisión hereditaria del proceso. El estudio de la conducción motora central con estimulación magnética suele demostrar resultados normales en brazos y retraso o ausencia de las respuestas en las piernas. Las pruebas de neuroimagen son esenciales para excluir otras causas estructurales de paraparesia espástica (p.ej., esclerosis múltiple, impresión basilar, malformación de Chiari, espondilosis cervical, malformaciones arteriovenosas o tumores de la médula espinal). El diagnóstico molecular se orienta partiendo de tipo de transmisión hereditaria y del fenotipo (ver tablas 2 y 3). Desgraciadamente el Sistema Nacional de Salud (SNS) no cubre todas las pruebas genéticas posibles, que actualmente incluye mutaciones en 12 genes (ver tabla 2). De acuerdo con nuestra información, en el SNS pueden estudiarse los defectos génicos de SPG3A, SPG4, SPG6 y SPG31.

Consejo genético

En PEH-AD los hijos y hermanos del enfermo probando tienen un 50% de estar afectados. En PEH-AR los hermanos del probando tienen un riesgo del 25% de estar afectados, pero si no hay consanguinidad entre el probando y su pareja el riesgo de enfermedad para sus descendientes es estadísticamente despreciable dada la baja frecuencia de las mutaciones génicas causales de PEH-AR. Estos descendientes serán todos portadores heterocigotos, por lo que es sumamente importante que no se emparejen con personas con las que tengan lazos de consanguinidad, aunque estos lazos sean remotos. En la fratría del probando con PEH-AR, la mitad de los hermanos son portadores, por lo que también rige aquí la recomendación de evitar casamientos consanguíneos. En PEH ligada al sexo no hay transmisión varón-varón. El varón

enfermo hace portadoras a todas sus hijas. La mujer portadora hace enfermos a la mitad de sus hijos y portadoras a la mitad de sus hijas. Durante la consulta estas cuestiones han de ser serenamente discutidas con el enfermo, para lo cual es muy útil representar los riesgos sobre un árbol genealógico prototipo o sobre el del propio enfermo.

El diagnóstico molecular en los sujetos en riesgo debe aplicarse tras consentimiento informado del paciente y siguiendo los principios aprobados por los correspondientes Comités de Ética Hospitalarios. Según normas internacionalmente aprobadas, no deben efectuarse estudios moleculares a menores de edad no afectos. El diagnóstico molecular predictivo (pre-sintomático) y prenatal sólo debe ofertarse en aquellas familias en las cuales se ha caracterizado la alteración genética patogénica (mutación), no existiendo duda alguna de que esta es la causa de la enfermedad. El diagnóstico prenatal puede realizarse sobre DNA obtenido de células de líquido amniótico o de tejido coriónico. Como en otras enfermedades hereditarias más graves que PEH, el camino en este terreno ha de ser el diagnóstico pre-implantacional (diagnóstico prenatal realizado sobre un embrión obtenido “in vitro”), que permite seleccionar el embrión libre de enfermedad, evitando así la siempre traumática interrupción voluntaria del embarazo si el feto es portador de la enfermedad.

Tratamiento

No hay tratamiento etiológico de la enfermedad, por lo que la terapéutica es sintomática.

- Actividad física. El paciente debe llevar a cabo una actividad física regular incluyendo la natación, que ayuda a mantener la potencia muscular y tasa ponderal brindando apoyo psicológico. Si es necesario, las pautas de actividad física pueden ser programadas y supervisadas por un fisioterapeuta.

- Espasticidad. Como hemos indicado antes, la espasticidad de las extremidades inferiores es manifestación cardinal de la enfermedad. El componente espástico dinámico es a veces muy intenso predominando en la musculatura aductora de muslos, y flexora plantar con retracción de los tendones de Aquiles. El enfermo compensa la marcha espástica con un cambio postural que implica hiperlordosis lumbar y elevación de la pelvis de la pierna impulsora (signo de Trendelenburg), que a la larga se traduce en lumbalgias y contracturas musculares. Con resultados variables, en general pobres, se han empleado fármacos antiespásticos (p.j., baclofeno y dantrolene sódico) y la infiltración de la musculatura hipertónica con toxina botulínica. Probablemente el mejor remedio sea de nuevo un programa de actividad física reglada con estiramiento de la musculatura espasmódica y fortalecimiento de la más debilitada.
- Pie cavo. Como en otros síndromes neurodegenerativos, las deformidades de la arquitectura del pie forma parte del cuadro clínico de PEH. En general se trata de pie cavo-varo, con retracción de los tendones de Aquiles, y deformidad en garra de los dedos de los pies. La modificación de los arcos plantares agrava las dificultades de la marcha espástica que por definición tiene todo paciente de PEH. El abordaje terapéutico del pie cavo corre a cargo de un equipo multidisciplinar donde intervienen neurólogos, fisioterapeutas, podólogos y traumatólogos. El vídeo-registro y análisis de la marcha es de enorme ayuda para identificar los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones de la marcha y para implementar las correspondientes ortesis correctoras.
- Trastornos urinarios. Generalmente como síntoma de estadios intermedios o avanzados de la enfermedad es frecuente la aparición de una urgencia urinaria, que no es sino la expresión de una vejiga urinaria hiperrefléxica o vejiga

hiperactiva. El paciente debe ser valorado por un urólogo experto en trastornos de la dinámica miccional incluyendo estudios de morfología (urografía o ecocardiografía renal) y de función urinaria como la urodinámica. Medidas como el vaciamiento vesical reglado e ingesta programada de líquidos permiten a menudo un aceptable control urinario en las actividades de la vida diaria. Si con esto no es suficiente puede pasarse al tratamiento farmacológico de la hiperreflexia del detrusor con fármacos anticolinérgicos de acción periférica, siempre bajo supervisión urológica.

Cuestiones clínicas planteadas por los enfermos y sus familiares

A menudo el enfermo y sus allegados formulan preguntas cuyas respuestas son difíciles de sistematizar en una descripción clínica como la llevada a cabo en los apartados anteriores. Veamos a continuación algunas de estas preguntas.

- ¿Cuál es proceso diagnóstico de la enfermedad? El diagnóstico de PEH es clínico, lo cual implica que las etapas esenciales son la historia clínica, el examen físico y la investigación genealógica, explorando el máximo número posible de familiares tanto sintomáticos como asintomáticos; a tal fin es fundamental contar con la colaboración del enfermo probando y sus allegados. En condiciones ideales, el neurólogo o neuropediatra podrá establecer si estamos frente a un caso de paraparesia espástica, “pura” o complicada”, y esporádica o familiar. Si es familiar, la reconstrucción del árbol genealógico permitirá establecer el tipo de transmisión hereditaria (AD, AR, ligada al sexo, o indeterminada), etapa crucial para después orientar el estudio molecular (ver tablas 2 y 3). La siguiente etapa consiste en la exclusión de causas adquiridas de

paraparesia espástica, para lo cual se llevan a cabo los correspondientes estudios analíticos, neurofisiológicos y de neuroimagen.

- ¿Es necesario que hayan Servicios de referencia para PEH? Afortunadamente la neurología española ha alcanzado un gran nivel asistencial, que garantiza que el proceso diagnóstico de PEH pueda llevarse a cabo en cualquier hospital público. Si pese a todo el paciente tiene dudas, recomendamos que se ponga en contacto con el Grupo de Neurogenética de la Sociedad Española de Neurología (<http://www.sen.es>).
- ¿Cuál es mi genotipo? Hoy el Sistema Nacional de Salud tiene enormes limitaciones para llevar a cabo el diagnóstico molecular de la enfermedad, de modo que las pruebas disponibles conciernen a los genes de SPA3A, SPG4, SPG6 y SPG31. De todos modos el enfermo debe saber que el genotipado sólo es mandatorio si se da alguna de las siguientes circunstancias: i/ necesidad de implementar diagnóstico presintomático en una persona en riesgo mayor de edad; ii/ consejo genético para descendientes de un afecto o potencial portador; y iii/ descubrimiento de terapia específica para un determinado genotipo. Sin embargo, la identificación genética del tipo de PEH permite establecer un diagnóstico inequívoco de la enfermedad, y podría permitir establecer correlaciones genotipo-fenotipo.
- ¿Se puede predecir la gravedad de PEH? No, la progresión de la enfermedad es enormemente variable de unos pacientes a otros, e incluso hay formas de inicio infantil que se estabilizan a partir de la adolescencia. Esta misma argumentación sirve para destacar que el alcance de la enfermedad varía también entre enfermos de la misma estirpe.

- ¿Cuál es mi esperanza de vida? PEH es una enfermedad de cierta severidad, que predispone a caídas, accidentes e infecciones urinarias; esto implica mayor morbilidad que en personas sanas de la misma edad. Pese a todo, la esperanza de vida del enfermo de PEH es normal.
- ¿Cómo afecta mi enfermedad a mi capacidad laboral? El neurólogo debe establecer no sólo un diagnóstico nosológico (de PEH con su correspondiente tipo), sino también funcional, explicando claramente la repercusión que la enfermedad previsiblemente tendrá en las actividades de la vida diaria incluyendo las laborales. No le corresponde al neurólogo establecer el grado de incapacidad, porque ésta es responsabilidad de los Tribunales de Valoración de Incapacidades. Mas bien al contrario, el informe neurológico debe ser serenamente discutido con el paciente, quien después lo sopesará con médicos de empresa, asistentes sociales y abogados laboristas que, en última instancia le asesorarán sobre las perspectivas de su futuro laboral. Este proceso es válido también a la hora de reclamar minusvalías para cualquier enfermo de PEH.
- ¿Cuál es riesgo para mis familiares directos? Ver Apartado dedicado al Consejo genético.
- ¿Porqué hay oscilaciones en la rigidez y temperatura de las piernas? Como en otras patologías mielopáticas, las emociones, el estrés o el cansancio físico suelen acentuar los síntomas piramidales, de modo que el enfermo de PEH lo percibe como una exacerbación de rigidez o de la torpeza de las piernas. Esto no debe ser interpretado como una progresión de la enfermedad, sino como una exaltación sintomática que se hará regresiva con el reposo. La frialdad de las piernas, a veces con eritrocianosis de los pies, indica meramente un cierto estancamiento de la circulación sanguínea consecuencia directa de la relativa

inmovilidad. Su corrección llama al ejercicio físico programado (ver en tratamiento).

Agradecimientos

Los autores agradecen a Marta de la Fuente su colaboración en el mecanografiado del manuscrito.

Bibliografía

- Berciano J, Pascual j, Polo JM. History of ataxia research. En: Klockgether T, edit. Handbook of ataxia disorders. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000: 77-100.
- Depienne C, Tallaksen C, Lephay JY, et al. Spastin mutations are frequent in sporadic spastic paraparesis and their spectrum is different from that observed in familial cases. J Med Genet 2006; 43: 259-265.
- Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. Curr Neurol Neurosci Reports 2006; 6: 65-76.
- Harding AE. Classification of hereditary ataxias and paraplegias. Lancet 1983; 1: 1151-5.
- Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
- Oppenheimer DR, Esiri MM. Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. En: Hume Adams J and Duchen LW edit. Greenfield's neuropathology. London: Edward Arnold, 1992: 988-1045.
- Polo JM, Calleja, Combarros O, Berciano J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. Brain 1991; 114: 855-66.
- Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary "pure" spastic paraplegia: a study of nine families. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 175-81.

- Rainier A, Sher C, Reish O, Thomas D, Fink JK. De novo occurrence of novel SPG3A/atlastin mutation presenting as cerebral palsy. Arch Neurol 2006; 63: 445-6.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus. Texto y atlas de anatomía. Cabeza y neuroanatomía. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2006.
- Wilkinson PA, Swash M. Hereditary spastic paraplejía and primary lateral sclerosis. En: Gilman S. Neurobiology of disease. Amsterdam: Elsevier, Academic Press, 2006: 537-44.

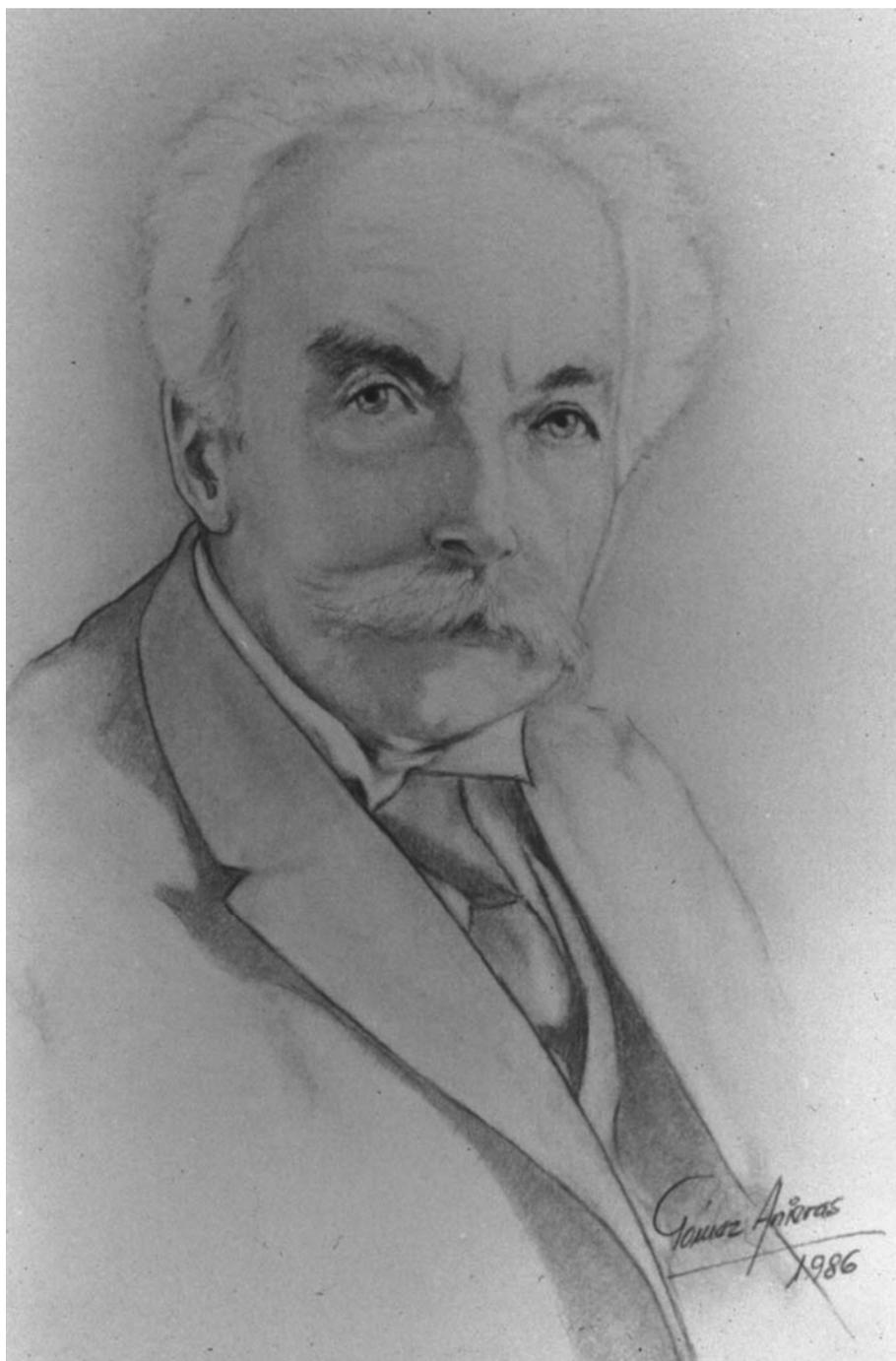


Figura 1. Magnífico dibujo a lapicero de Adolf Strümpell efectuado por uno de nuestros pacientes con PEH-AD avanzada, lo cual atestigua que la afectación de las manos es inexistente, como en este paciente, o poco relevante.

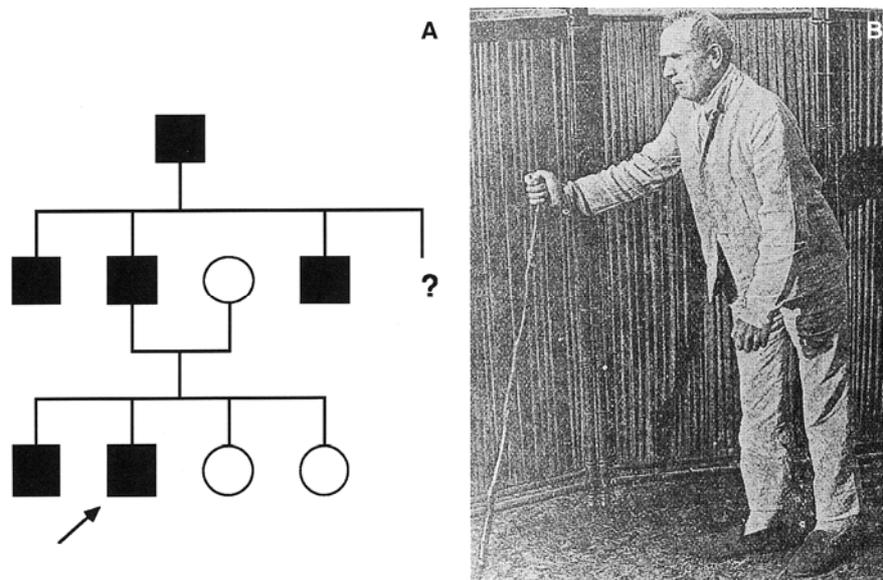


Figura 2. (A) Árbol genealógico de la familia Polster elaborado a partir de las publicaciones de Strümpell. (B) postura espástica característica en el caso Johan Polster (Berciano et al, 2000).

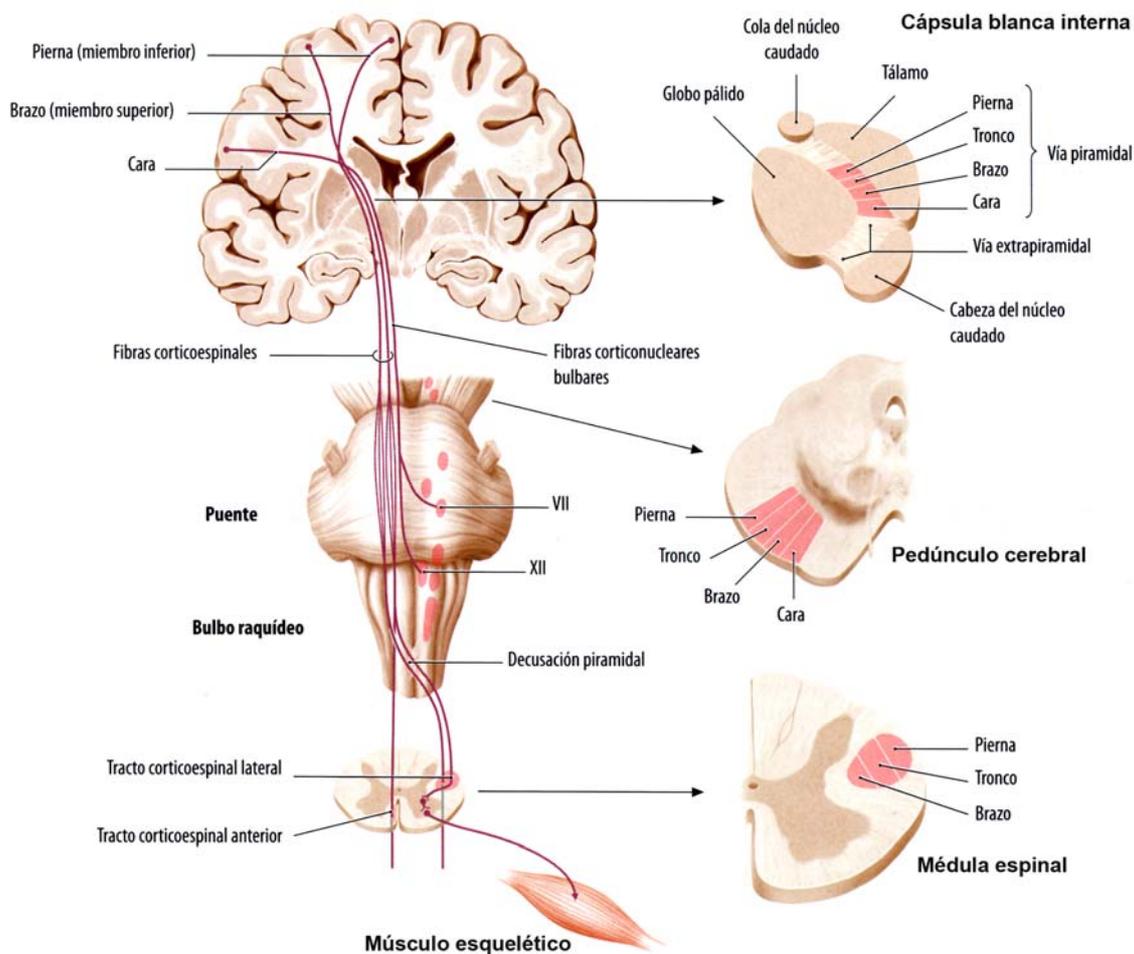


Figura 3. Esta figura tomada de Schünke et al (2006) ilustra el trayecto de la vía piramidal o tracto córtico-espinal. Las fibras córtico-espinales se originan en el área motora y descienden por la cápsula interna, pie del mesencéfalo y protuberancia hasta alcanzar el bulbo raquídeo donde sufren decusación (ver texto). En la médula espinal la gran mayoría de las fibras se sitúan en el tracto córtico-espinal lateral (haz piramidal cruzado), quedando unas pocas en sin cruzarse en el tracto tracto córtico-espinal anterior (haz piramidal directo). Nótese que tanto en la corteza motora como a lo largo del tracto córtico-espinal existe una organización somatotópica, lo cual implica que dentro del tracto hay una segmentación para cada área corporal.

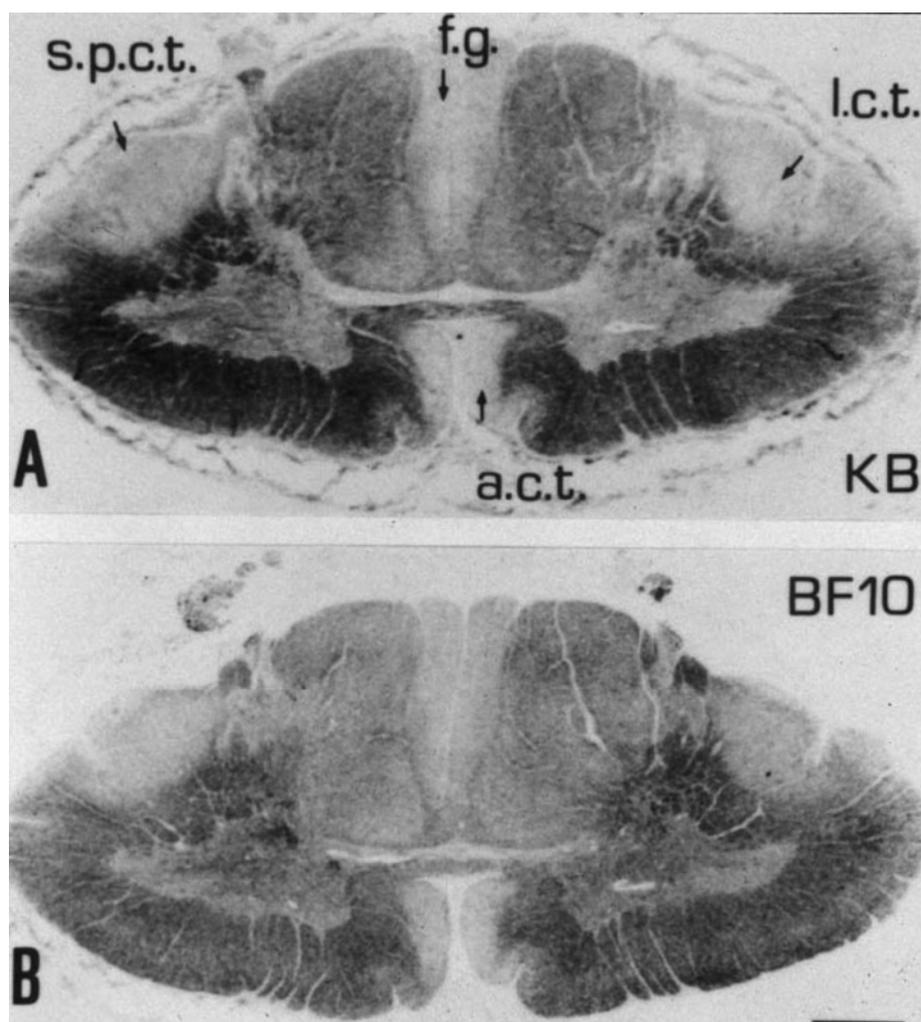


Figura 4. Sección transversa de la médula espinal en un paciente de PEH-AR “pura”.
Nótese la desmielinización de los tractos córtico-espinales cruzados (l.c.t.) y directos (a.c.t.) y en menor grado de los haces espino-cerebelosos dorsales (s.p.c.t.) y del haz de Goll (f.g.) (Cortesía del Profesor Isidro Ferrer).

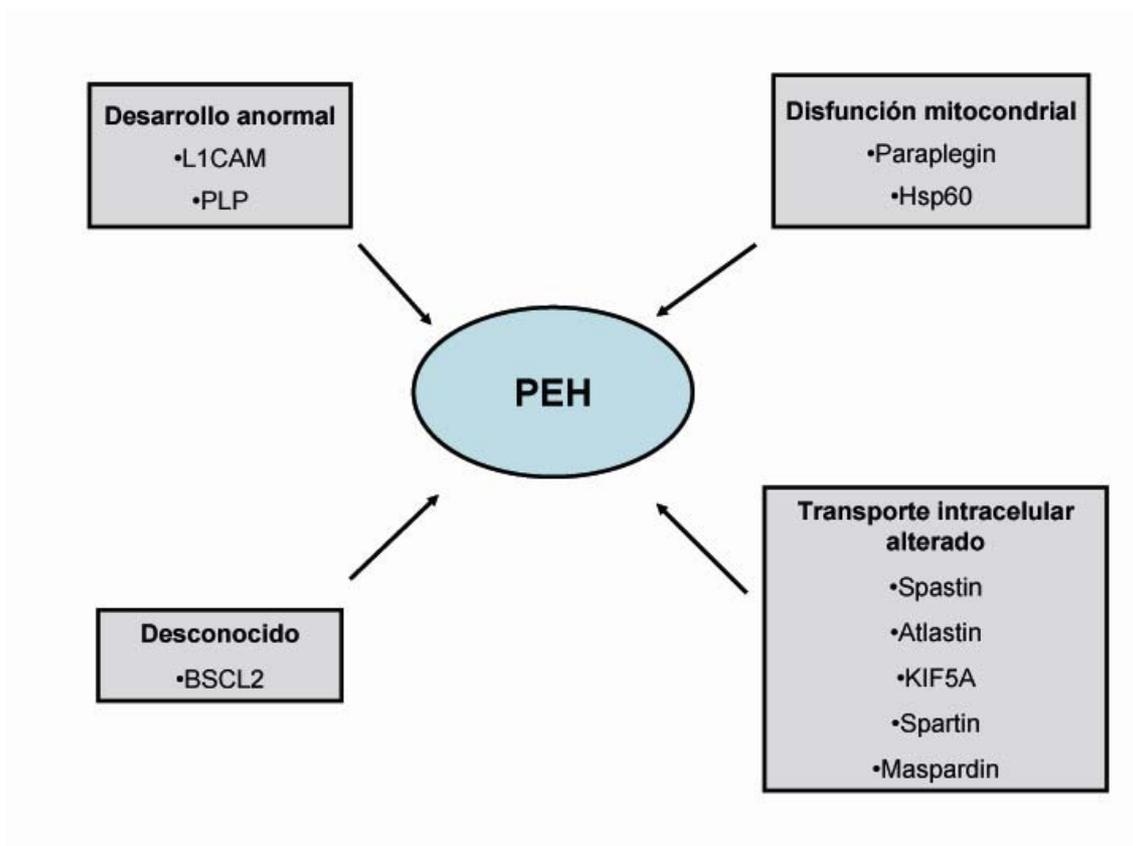


Figura 5. Mecanismos patogénicos moleculares de PEH (tomado de Wilkinson y Swash, 2006).



Figura 6. Marcha espástica en una enferma afecta de PEH-AR.

Tabla 1. Clasificación clínico-genética de las PEH*

- Formas puras (AD y AR)
- Formas complicadas
 - Con atrofia de los músculos de las manos (AD)
 - Con fenotipo de atrofia muscular peroneal (AD)
 - Con fenotipo de esclerosis lateral amiotrófica (AR)
 - Síndrome de Charlevoix-Saguenay (con ataxia, disartria y movimientos oculares anormales) (AR)
 - Síndrome de Troyer (con parálisis pseudobulbar y atetosis) (AR)
 - Con degeneración macular y retraso mental (síndrome de Kjellin) (AR)
 - Con atrofia óptica (AR/AD)
 - Con atetosis/distonía (AR/AD)
 - Con ataxia apendicular y disartria (AR)
 - Con neuropatía sensitiva (AR/AD)
 - Con trastorno pigmentación cutánea (AR/AD)
 - Síndrome de Sjögren-Larsson (oligofrenia e ictiosis congénita) (AR)
 - Con tetraparesia y oligofrenia (AR)

*Según Harding (1983, 1984)

Tabla 2. Clasificación genética de PEH *

Locus SPG	Localización cromosómica	Herencia	Producto génico **	Fenotipo
SPG1	Xq28	Ligada X	L1CAM	Complicado
SPG2	Xq22	Ligada X	PLP/DM20	Puro y complicado
SPG3	14q11-q21	AD	Atlastin	Puro
SPG4	2p22-p21	AD	Spastin	Puro y complicado
SPG5	8q11.1-q21.2	AR	-	Puro
SPG6	15q11.1	AD	NIPA1	Puro
SPG7	16q24.3	AR	Paraplegin	Puro y complicado
SPG8	8q24	AD	Strumpellin	Puro
SPG9	10q23.3-q24.2	AD	-	Complicado
SPG10	12q13	AD	KIF5A	Puro
SPG11	15q13-q15	AR	-	Puro y complicado
SPG12	19q13	AD	-	Puro
SPG13	2q24-q34	AD	HSP60	Puro
SPG14	3q27-q28	AR	-	Complicado
SPG15	14q22-q24	AR	-	Complicado
SPG16	Xq11.2	Ligada X	-	Puro y complicado
SPG17	11q12-q14	AD	BSCL2	Complicado
SPG18	Reservado	-	-	-
SPG19	9q33-q34	AD	-	Puro
SPG20	13q12.3	AR	Spartin	Complicado
SPG21	15q22.3	AR	Maspardin	Complicado
SPG22	Reservado	-	-	-
SPG23	1q24-q32	AR	-	Complicado
SPG24	13q14	AR	-	Puro
SPG25	6q23-q24.1	AR	-	Complicado
SPG26	12p11.1-q14	AR	-	Complicado
SPG27	10q22.1-q24.1	AR	-	Puro
SPG28	14q21.3-q22.3	AR	-	Puro
SPG29	1p31.1-p21.1	AD	-	Complicado
SPG30	2q37.3	AR	-	Complicado
SPG31	11q23	AR	REEP1	Complicado
SPOAN	11q23	AR	-	Complicado

* Adaptado de Wilkinson y Swash (2006)

** Se mantiene la designación anglosajona
 Tabla 3. PEH “complicada”

Tipo	Otros datos clínicos	Herencia / gen
Síndrome de CRASH	Deriva de <i>Agenesis of the Corpus callosum, mental Retardation, Adducted thumbs, Spastic paraparesia, and Hydrocephalus</i>	Ligada X / <i>L1CAM</i>
Síndrome de MASA	Deriva de <i>Mental retardation, Aphasia, Spasticity, and Adducted thumbs</i>	Ligada X / <i>L1CAM</i>
Síndrome de Silver	Amiotrofia distal	AD/SPG17
Síndrome de Kjellin	Oligofrenia, amiotrofia y distrofia macular	AR/SPG15
Síndrome de Troyer	Disartria, amiotrofia y anomalías esqueléticas (población Amish)	AR/SPG20 <i>Spartin</i>
Síndrome de Mast	Demencia, signos cerebelosos y síntomas extrapiramidales (población Amish)	AR/SPG21 <i>Masparidin</i>
Síndrome de Sjögren-Larson	Ictiosis y oligofrenia	AR/ <i>Fatty aldehyde dehydrogenase</i>
Síndrome de Charlevoix-Saguenay	Ataxia espástica, neuropatía, disartria y fibras retinianas mielinizadas (Quebec)	AR/ <i>Sacsin</i>
Con hiperplexia	Mutación gen <i>GLRA1</i> con hiperplexia y paraparesia espástica	AD/ <i>GLRA1</i>
Con demencia	Con grados variables de deterioro cognitivo	AD/AR (incluyendo <i>presenilin 1, spastin</i>)
Con cataratas y reflujo gastroesofágico	Y amiotrofia distal	AD/SPG9
Con signos cerebelosos	Disartria, nistagmus y ataxia	AD/AR
Con neuropatía	Descrito en neuropatías hereditarias	AD/AR
Con atrofia óptica	Con disminución de agudeza visual	AD/AR
Con trastorno de pigmentación de la piel	Con hipo o hiperpigmentación	AD/AR (incluyendo SPG24)
Con cuerpo calloso adelgazado	Asociado a deterioro cognitivo (Japón)	AR (incluyendo SPG11)
Con epilepsia	Con crisis mioclónicas, parciales o generalizadas	AD/AR
Con síntomas piramidales	Con rigidez, corea o distonía	AD/AR
Con sindactilia	Sindactilia en miembros superiores	AD

* Tomado de Wilkinson y Swash (2006)