

# Ataxia de Marie: en recuerdo de un epónimo clásico caído en desuso

J. Berciano<sup>1</sup>, J. Gazulla<sup>2</sup>, J. Infante<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Profesor emérito *ad honorem*, Universidad de Cantabria, Santander, España.

<sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

<sup>3</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IDIVAL) y Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Santander, España.

## RESUMEN

**Introducción.** Nikolaus Friedreich introdujo el término ataxia hereditaria para designar una nueva forma de ataxia hereditaria de inicio temprano, una entidad clinicopatológica que describió en una serie de estudios publicados entre 1863 y 1877. Este término fue pronto remplazado por el epónimo ataxia de Friedreich, dejando vacante el término ataxia hereditaria. En 1893, Pierre Marie propuso reintroducir el término ataxia hereditaria, añadiendo el calificativo “cerebelosa”. Muchos autores, especialmente en el ámbito francófono, cambiaron este término por el epónimo ataxia de Marie.

**Objetivos.** Aclaramos la nosología de la ataxia de Marie, y abordamos la cuestión de si está justificado el uso de este término.

**Desarrollo.** Analizamos en detalle las descripciones originales de la ataxia de Friedreich y la ataxia de Marie. Friedreich realizó una descripción magistral de una enfermedad que posteriormente, y de pleno derecho, pasaría a conocerse por su apellido. Marie propuso otra entidad, basándose no en casos clínico-patológicos propios sino en cuatro estudios previamente descritos por otros autores. Las principales diferencias de la ataxia de Marie con respecto de la ataxia de Friedreich eran la mayor edad de inicio y la conservación de los reflejos tendinosos. Hacia 1893, dos estudios post mortem habían mostrado cambios predominantemente en el cerebelo, lo que llevó a Pierre Marie a acuñar el término ataxia cerebelosa hereditaria. Durante las cuatro décadas siguientes, otros ocho estudios mostraron que las lesiones más importantes se hallaban en la médula espinal, afectando a las columnas de Clarke, los tractos espinocerebelosos anteriores y, en menor medida, los tractos espinocerebelosos posteriores y las columnas dorsales. Sin ningún tipo de base, Marie y sus discípulos postularon que la degeneración del tracto espinocerebeloso anterior era un rasgo distintivo de la ataxia cerebelosa hereditaria. El concepto de ataxia de Marie recibió numerosas críticas.

**Conclusión.** El uso del epónimo ataxia de Marie ya no está justificado.

## PALABRAS CLAVE

Atrofia olivocerebelosa, ataxia de Friedreich, ataxia hereditaria, ataxia cerebelosa hereditaria, Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE, ataxia de Marie, atrofia olivopontocerebelosa, OMIM, degeneración espinocerebelosa

## Introducción

Las principales características clinicopatológicas de las ataxias y paraplejas hereditarias se describieron a principios del siglo XX. Sin embargo, al mismo tiempo comenzaron a reportarse casos que no cuadraban con lo descrito hasta la fecha<sup>1-3</sup>. En una revisión de 165 casos

publicados de la llamada ataxia de Friedreich, Ladame<sup>4</sup> concluyó que muchos eran casos de ataxia de Friedreich incompletos, dudosos o totalmente atípicos. En este contexto, en 1893, Pierre Marie<sup>5</sup> llamó la atención sobre cuatro familias cuyo cuadro clínico y patológico no coincidía con el descrito por Friedreich: la edad de inicio era mayor, los reflejos tendinosos estaban aumentados,

presentaban oftalmoplejía o pérdida de visión, pero no cifoesciosis o deformidades en los pies<sup>6-9</sup>. Por aquel entonces, dos autopsias ya habían detectado alteraciones patológicas restringidas al cerebelo<sup>6,7</sup>. Como el término ataxia hereditaria se había quedado “vacante” tras la aceptación del epónimo ataxia de Friedreich, Pierre Marie propuso utilizarlo en familias con normorreflexia o hiperreflexia, añadiendo el calificativo “cérébelleuse” en base a los hallazgos patológicos de las dos autopsias mencionadas anteriormente. Esta propuesta desencadenó una acalorada discusión que duraría un siglo; para entenderla, revisaremos las descripciones originales de la ataxia de Friedreich y la ataxia de Marie. El objetivo de este trabajo de carácter histórico es revisar la evolución del concepto de ataxia cerebelosa hereditaria a lo largo del tiempo.

### Materiales y métodos

Revisamos los cinco estudios publicados por Nikolaus Friedreich (1825-1882; figura 1) entre 1863 y 1877, en los que desarrolló el concepto de ataxia hereditaria<sup>10-14</sup>.

También revisamos las cuatro familias sobre las que Pierre Marie (1853-1940; figura 1) basó el concepto de ataxia cerebelosa hereditaria<sup>5-9</sup>. Además, analizamos los estudios patológicos de otros miembros de dichas familias, que se publicaron tras el artículo de Pierre Marie de 1893<sup>15-21</sup>.

Por último, abordamos dos líneas de pensamiento opuestas sobre la nosología de la ataxia de Marie: por un lado, la que defiende que se trata de una entidad clinicopatológica en sí misma, y, por el otro, la que postula que ni los hallazgos clínicos ni los patológicos justifican el uso de este término para describir ninguna forma de la enfermedad.

### Resultados

#### *Ataxia de Friedreich*

Entre 1863 y 1877, Nikolaus Friedreich describió un peculiar síndrome en nueve pacientes (siete hombres y dos mujeres) procedentes de cinco familias diferentes<sup>10-14</sup>. El síndrome se iniciaba alrededor de la pubertad. El cuadro clínico consistía en ataxia progresiva de la marcha y de las extremidades, además de disartria. A lo largo del curso del síndrome aparecían otros signos y síntomas, como nistagmo, arreflexia (casos II, VI, VII y IX, estudiados después de 1875), pérdida de la sensibilidad,

debilidad muscular, escoliosis, diabetes y taquicardia. En cuatro pacientes, la autopsia reveló un cuadro patológico similar caracterizado por degeneración de los funículos posteriores, las raíces posteriores, las columnas de Clarke y los funículos laterales. Como los artículos de Friedreich no contienen ilustraciones, presentamos imágenes histológicas de lesiones en la médula espinal, raíces espinales, ganglios espinales y nervio sural observadas por los autores del presente artículo (figuras 2 y 3). Además, Friedreich también observó miocardiopatía en tres casos. Al principio se encontró con una fuerte oposición al proponer que el síndrome que había descrito era una entidad en sí misma, llamada ataxia hereditaria. En 1868, Charcot sugirió que los pacientes estudiados por Friedreich en realidad tenían esclerosis múltiple<sup>4</sup>. En 1876, Friedreich escribe<sup>13</sup>:

No comprendo por qué aún se habla de esclerosis diseminada, cuando ya he presentado los resultados de tres estudios detallados. Me alegra saber que algunos patólogos franceses [Bourdon y Topinard] han reconocido mis casos como ataxia auténtica no complicada [...] y espero que Charcot, dentro del extenso campo de observación que domina, antes o después termine topándose con un caso similar a los que yo he descrito.

Por ironías de la vida, Charcot reconoció la ataxia hereditaria dos años después de la muerte de Friedreich, en 1882<sup>4,22</sup>. Estudios posteriores han demostrado que la ataxia de Friedreich puede presentarse con pérdida de células de Purkinje con gliosis en el vermis<sup>23</sup> y degeneración del núcleo dentado<sup>24</sup>.

Nikolaus Friedreich no solo introdujo el concepto de ataxia hereditaria sino que fue el primer autor en reportar los hallazgos clinicopatológicos de una forma de degeneración espinocerebelosa. Es por esto que Brousse propuso el término ataxia de Friedreich para denominar la ataxia hereditaria, una denominación que fue pronto aceptada universalmente<sup>4</sup>.

#### *Ataxia cerebelosa hereditaria de Marie*

En este apartado analizaremos las cuatro familias<sup>6-9</sup> que Pierre Marie utilizó para proponer el término ataxia cerebelosa hereditaria, rellenando el vacío que había dejado la ataxia de Friedreich al adoptar dicha denominación<sup>5</sup>. Cuando Pierre Marie publicó su estudio en 1893, solo se habían publicado los resultados de dos autopsias que sugerían patología predominantemente cerebelosa<sup>6,7</sup>.



**Figura 1.** Los protagonistas de esta historia: Nikolaus Friedreich, a la izquierda (fuente: UB Graphische Sammlung, Universitätsbibliothek Heidelberg), y Pierre Marie, a la derecha (fuente: fotografía de Eugène Pirou, Biu Santé Portrait Collection).

A continuación resumimos los rasgos clínicos y patológicos de estas cuatro familias, así como los datos patológicos de pacientes que murieron tras la descripción de Pierre Marie.

— La familia de Fraser. En 1880, Fraser<sup>7</sup> reportó los casos de dos hermanos (un hombre y una mujer) que presentaban una semiología similar. No tenían antecedentes familiares en padres y abuelos de enfermedad neurológica. En el varón, los síntomas habían aparecido a los 3 años de edad, en forma de ataxia de la marcha. El examen realizado a la edad de 30 años mostró ataxia estática y apendicular grave, estrabismo convergente derecho, disartria y atrofia óptica. No se observaba demencia, parresia, déficits sensitivos o nistagmo. El paciente murió a los 33 años. Los hallazgos patológicos se resumen en la

tabla 1. Un estudio macroscópico mostró que el cerebelo presentaba un volumen reducido. Solo se realizó estudio histológico del cerebelo y la médula espinal. Se observó una importante reducción del número de células de Purkinje en la corteza cerebelosa (aproximadamente la mitad de lo normal). La sustancia blanca cerebelosa y los tractos espinocerebelosos presentaban una apariencia normal, aunque esta aparente “normalidad” debe interpretarse con mucha cautela ya que la tinción de Weigert aún no se había desarrollado por aquel entonces<sup>16</sup>. Según Holmes<sup>25</sup>, esta familia debería clasificarse entre los casos de atrofia cerebelosa cortical. La figura 4 muestra un caso de atrofia cerebelosa cortical de nuestro archivo.

— La familia de Nonne. En 1891 y 1905, Nonne reportó los casos de tres hermanos con un cuadro clínico similar,



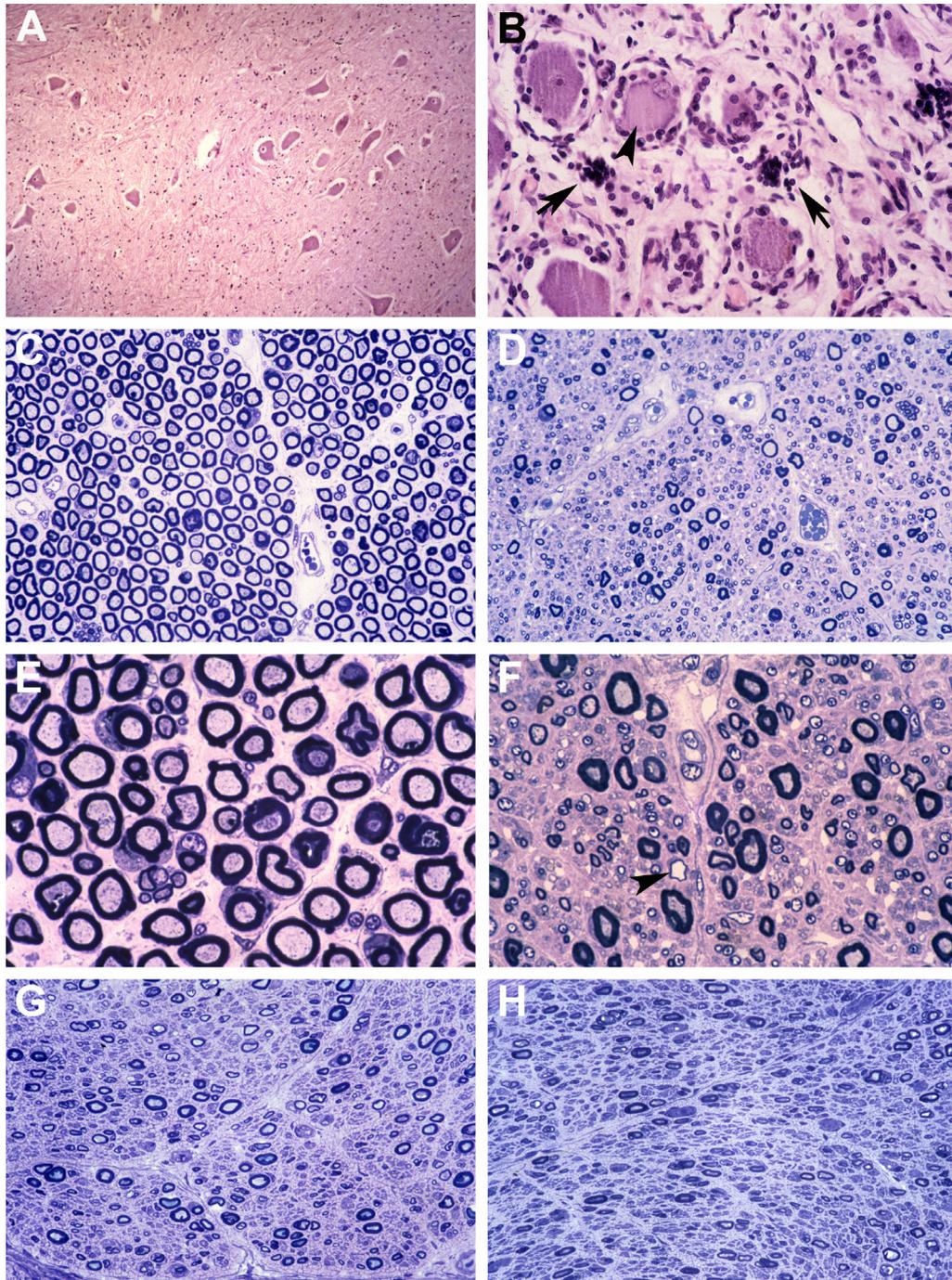
**Figura 2.** Médula espinal dorsal de un paciente con ataxia de Friedreich, que muestra el fenotipo clásico estudiado por los autores. La tinción de mielina revela palidez de las columnas dorsales, tractos corticoespinales laterales, tractos corticoespinales anteriores y tractos espinocerebelosos posteriores (flechas). Los fascículos gráciles están más desmielinizados que los fascículos cuneados, un hallazgo que indica que la degeneración de las columnas posteriores depende de la longitud. Método de Klüver-Barrera. Reproducido de Berciano et al.<sup>2,3</sup>.

caracterizado por ataxia cerebelosa y pérdida de visión. Ni sus padres ni sus otros cuatro hermanos presentaban síntomas<sup>6,15</sup>. El cuadro clínico se inició con ataxia de la marcha a las edades de 10, 14 y 24 años, respectivamente. En estadios avanzados de la enfermedad, los pacientes presentaban ataxia estática y apendicular, disartria, nistagmo, deterioro cognitivo moderado, pérdida de visión con contracción del campo visual y atrofia óptica, además de una reducción en los movimientos oculares verticales y horizontales. La sensibilidad y los reflejos tendinosos estaban preservados. Dos autopsias, realizadas a los 30 y 43 años del inicio de la clínica, respectivamente, mostraron pérdida de volumen cerebeloso. El estudio histológico mostró degeneración de los nervios ópticos y las raíces espinales anteriores. Ante tales hallazgos histopatológicos, la clasificación de este trastorno sigue siendo compleja, aunque Holmes<sup>25</sup> lo incluyó provisionalmente entre los síndromes asociados con una reducción congénita de estructuras del sistema nervioso central.

— La familia de Sanger Brown. En 1892, Sanger Brown<sup>9</sup> publicó el caso de una familia con 22 miembros afectados

pertenecientes a cuatro generaciones, que presentaban un cuadro clínico homogéneo caracterizado por ataxia cerebelosa progresiva, pérdida de visión y espasticidad. La edad de inicio de los síntomas oscilaba entre los 11 y los 45 años, con una duración de la enfermedad de entre dos y 27 años. A lo largo de la siguiente década, se realizaron tres autopsias<sup>16,17</sup>, que mostraron una reducción en el volumen del cerebelo y tronco encefálico. Los hallazgos histológicos se resumen en la tabla 1. Las lesiones afectaban principalmente a las columnas de Clarke y los tractos espinocerebelosos posteriores (tractos de Flechsig). También se apreciaban lesiones en otros sistemas neurales, como los núcleos pontinos, núcleos olivares inferiores y cerebelo, aunque en menor medida y no en todos los casos.

— La familia de Klippel y Durante. También en 1892, Klippel y Durante<sup>8</sup> describieron una familia en la que tres de los cinco hermanos, la madre y una tía materna presentaban un cuadro clínico homogéneo consistente en ataxia cerebelosa progresiva. Más tarde, Crouzon y Mathieu<sup>26</sup> ampliaron el linaje, al reportar un nuevo



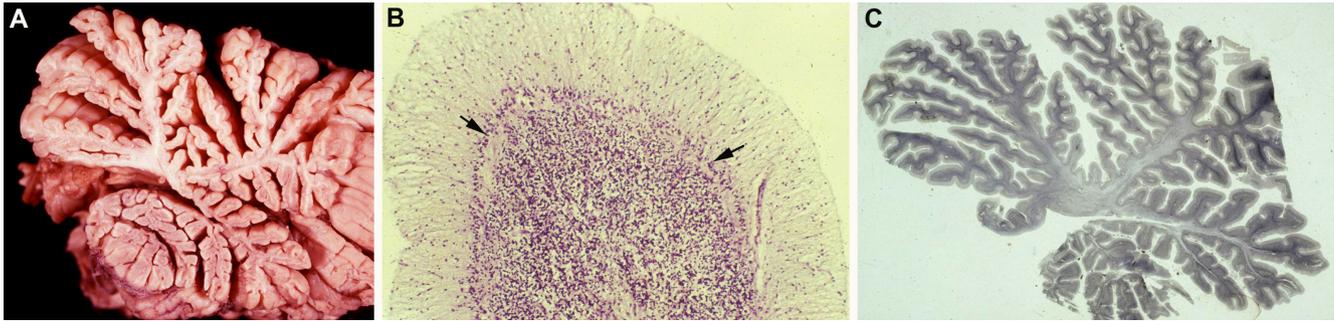
**Figura 3.** Lesiones en la médula espinal y nervios periféricos del mismo paciente que en la figura anterior. A) Las neuronas del asta anterior de la médula espinal a nivel de L5 están preservadas (tinción con hematoxilina-eosina). B) Ganglio espinal de L5, que muestra pérdida de células nerviosas, presencia de nódulos de Nageotte (flechas) y proliferación de células satélite; también se puede observar cromatólisis central en una de las células nerviosas restantes (punta de flecha) (tinción con hematoxilina-eosina). Secciones semifinas de las raíces ventral (C) y dorsal (D) de L5, que muestran una población normal de fibras mielinizadas en la raíz ventral y una reducción marcada en la raíz dorsal (tinción con azul de toluidina). A mayor aumento, se observa preservación de las fibras mielinizadas en la raíz ventral de L5 (E), mientras que la raíz dorsal de L5 (F) presenta una pérdida casi completa de las fibras mielinizadas más grandes. Obsérvese también la presencia de fibras remielinizadas (F, punta de flecha) (tinción con azul de toluidina). G) Sección transversal semifina del nervio sural a nivel de la mitad de la pantorrilla, que muestra una pérdida considerable de fibras mielinizadas, especialmente las más grandes (tinción con azul de toluidina). H) Sección semifina transversal del nervio sural a la altura del tobillo, que muestra una pérdida masiva de fibras mielinizadas grandes (tinción con azul de toluidina). Este gradiente proximal-distal de pérdida de fibras mielinizadas apoya la hipótesis de un proceso de “dying-back”, con degeneración de los axones de las células sensoriales periféricas que progresa lentamente desde la porción distal de la fibra hacia el cuerpo celular. Reproducido de Berciano et al.<sup>2,3</sup>.

**Tabla 1.** Ataxia cerebelosa hereditaria de Marie: hallazgos neuropatológicos originales.

| Caso n° (referencia)                           | Médula espinal                   |                   |                        |                  | Tronco encefálico - cerebelo |                  |                               |                  |                    |                  |  |  |
|--|----------------------------------|-------------------|------------------------|------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--------------------|------------------|--|--|
|  | Columnas posteriores de Fleschig | Tractos de Gowers | Tractos de piramidales | Astas anteriores | Columnas de Clarke           | Núcleos olivares | Pedúnculos cerebelosos medios | Núcleos pontinos | Corteza cerebelosa | Sustancia blanca | Otras lesiones   |  |
|  |                                  |                   |                        |                  |                              |                  |                               |                  |                    |                  |  |  |
| 1 Fraser <sup>7</sup>                          | -                                | -                 | -                      | -                | -                            | NM               | NM                            | NM               | ++                 | NM               |  |  |
| 2 Nonné <sup>6</sup> , caso A. Stub            | -                                | -                 | -                      | -                | -                            | -                | -                             | NM               | -                  | -                | Raíces dorsales y ventrales (+)  |  |
| 2a Nonné <sup>6</sup> , caso F. Stub           | -                                | -                 | -                      | -                | -                            | -                | -                             | NM               | -                  | -                | Nervio óptico (++); raíces dorsales y ventrales (+)                                |  |
| 3 Meyer <sup>16</sup> , caso VI                | +                                | +++               | +                      | -                | +++                          | +                | NM                            | NM               | +                  | -                |  |  |
| 3a Barker <sup>17</sup> , caso XVIII           | +                                | +++               | +                      | +                | +++                          | +                | -                             | -                | -                  | -                | Raíces dorsales y ventrales (+)<br>Núcleos dentados (++)                           |  |
| 3b Barker <sup>17</sup> , caso XX              | +/-                              | +++               | +                      | -                | +++                          | -                | -                             | -                | -                  | -                | Núcleos fastigio (++) y dentado (++)   |  |
| 4 Switalski <sup>18</sup> , caso François H    | ++                               | +++               | ++                     | +++              | +++                          | -                | +                             | -                | -                  | +                | Raíces dorsales y ventrales (+);<br>nervio óptico (++)                             |  |
| 4a Thomas y Roux <sup>19</sup> , caso Amélie H | +                                | ++                | +++                    | +                | +++                          | -                | +                             | -                | -                  | -                | Raíces dorsales y ventrales (+)  |  |
| 4b Rydel <sup>20</sup> , caso Louis H          | ++                               | +++               | +++                    | +++              | +++                          | ++               | +                             | NM               | +                  | NM               | Raíces ventrales (+++)   |  |
| 4c Guillaín et al. <sup>21</sup> , caso Chass  | +                                | +                 | +++                    | +++              | NM                           | -                | +/-                           | -                | +                  | +                | Núcleos dentados y pedúnculos cerebelosos superiores (+++);<br>sustancia negra (+) |  |

Los casos 3 y 3a pertenecen a la familia descrita por Sanger Brown<sup>8</sup> y los casos 4 a 4c pertenecen a la familia descrita por Klippel y Durand<sup>8</sup>.

(+++)= lesión grave; (++)= lesión moderada; (+)= lesión leve; (+/-)= lesión dudosa; (-)= sin lesión detectable; (NM)= no mencionado.



**Figura 4.** Hallazgos patológicos en un caso inédito de ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío estudiada por los autores, que presentaba una semiología cerebelosa “pura”. A) Sección mediosagital del cerebelo, que muestra marcada atrofia del vermis. B) Sección transversal de un folio cerebeloso, que muestra pérdida total de las células de Purkinje y proliferación de la glía de Bergmann (flechas) (tinción con hematoxilina-eosina). C) Sección mediosagital del cerebelo, que muestra desmielinización extensa, especialmente en los segmentos centrales del album cerebeloso, un patrón característico de la degeneración de las vías eferentes (atrofia cerebeloeferente) (método de Naoumenko-Feigin). Estudio histológico realizado por el Prof. José Ramón Ricoy.

miembro afecto de la tercera generación. La edad de inicio de los síntomas oscilaba entre los 26 y los 37 años. El cuadro clínico se caracterizaba por ataxia cerebelosa estática y apendicular, nistagmo, hiperreflexia, hipoestesia, inexpressividad facial y fasciculaciones, además de amiotrofia en estadios más avanzados. Aunque Klippel y Durante mencionaron la presencia del signo de Argyll Robertson y contracción del campo visual, Londe<sup>27</sup> no corroboró estas manifestaciones clínicas. Los resultados de cuatro estudios post mortem se resumen en la tabla 1. Las lesiones afectaban principalmente a la médula espinal: columnas de Clarke, tractos espinocerebelosos (especialmente los anteriores), la sustancia gris anterior y las raíces espinales; las columnas posteriores también estaban afectadas, aunque en menor medida. Algunos casos presentaban lesiones olivopontocerebelosas. Guillain et al.<sup>21</sup> describieron el caso de Chass., que presentaba marcada degeneración de los núcleos dentados y alteraciones leves en la sustancia negra. Curiosamente, Thomas y Roux<sup>19</sup> subrayaron la necesidad de ampliar el concepto de ataxia cerebelosa hereditaria para incluir los síndromes con afectación espinocerebelosa.

#### *Evolución posterior del concepto de ataxia de Marie*

El concepto de ataxia cerebelosa hereditaria presenta numerosos problemas, que abordaremos brevemente a continuación.

Tras conocer que el sustrato patológico de la ataxia cerebelosa hereditaria también implicaba cambios en la médula espinal, Pierre Marie y sus discípulos<sup>28,29</sup> propusieron que la lesión característica del trastorno era la afectación selectiva de fascículos espinales anteriores a la comisura transversa, es decir, que los tractos espinocerebelosos anteriores (tractos de Gowers) presentaban mayor degeneración que los tractos posteriores (tractos de Flechsig y corticoespinales, y columnas posteriores), que típicamente presentan degeneración en la ataxia de Friedreich (figura 2). Pierre Marie y Foix<sup>28</sup> escribieron: “Le fait important est que cette dégénérescence associée à celle du fasceau de Gowers paraît assez special à l’héréd-ataxie cérébelleuse” (“el dato relevante es que esta degeneración de los tractos de Gowers parece ser bastante específica de la ataxia cerebelosa hereditaria”). Esta afirmación es claramente contradictoria, ya que las columnas de Clarke, donde se originan los tractos de Flechsig, estaban gravemente afectadas en los casos de las familias publicadas por Sanger Brown y por Klippel y Durante (tabla 1). Sea como fuere, el concepto de la degeneración predominante de los tractos de Gowers como manifestación característica en la ataxia de Marie persistió en la literatura francesa<sup>30-33</sup>. Para complicar aún más las cosas, en un estudio clinicopatológico sobre la atrofia olivopontocerebelosa (OPCA, por sus siglas en inglés), Hassin<sup>34</sup> afirmó que



**Figura 5.** La Prof. Anita Harding (1952-1995) pronunciando su famoso discurso sobre ataxias hereditarias en el IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurología, que tuvo lugar en Santander (26-29 de mayo de 1993).

la ataxia de Marie y la OPCA familiar eran una misma entidad.

Los comentarios más críticos sobre la nosología de la ataxia de Marie los hizo Holmes<sup>25</sup> en 1907, cuando tanto la OPCA como la degeneración olivocerebelosa ya se habían identificado<sup>35,36</sup>. Holmes consideraba que la mayoría de los casos de enfermedad cerebelosa progresiva se correspondían con la OPCA, y más excepcionalmente con la atrofia olivocerebelosa, esbozando así la clasificación patológica de las ataxias. En relación con la ataxia de Marie, escribió:

[...] Un práctico cajón de sastre en el que agrupar casos de naturaleza incierta con algunos síntomas en

común, y puede haber sido de utilidad para llamar la atención sobre tales casos hasta que fuera posible aclararlos con precisión; sin embargo, ni la experiencia clínica ni la patológica justifican que se siga utilizando para describir un tipo de enfermedad.

De hecho, la perspectiva de Holmes prevaleció cuando Greenfield<sup>37</sup> propuso una clasificación patológica de las ataxias en la que distinguía tres grupos principales: *i*) formas predominantemente espinales (ataxia de Friedreich y paraplejia espástica hereditaria), *ii*) formas espino-cerebelosas (ataxia hereditaria tipo Menzel), y *iii*) formas predominantemente cerebelosas (ataxia hereditaria tipo Holmes, OPCA y atrofia dentatorrubral).

Más recientemente, Uchihara et al.<sup>38</sup> revisaron los hallazgos clínicos y patológicos de un caso inédito procedente de la Salpêtrière (laboratorio de neuropatología Raymond Escourolle), que pertenecía a la familia reportada por Klippel y Durante (familia Haudebourg; autopsia n° 1541; 15 de octubre de 1943). Entre las características clínicas destaca un patrón de transmisión compatible con una herencia autosómica dominante, espasticidad, aumento de los reflejos tendinosos, cara de máscara, deterioro de la visión, oftalmoplejia nuclear y exoftalmos, además de ataxia cerebelosa progresiva. Las lesiones afectaban a la médula espinal (tractos espino-cerebelosos anterior y posterior, columnas de Clarke, astas anteriores y columnas posteriores), núcleos dentados, núcleos pontinos, globo pálido, núcleos oculomotores y sustancia negra. No se observaron alteraciones en la corteza cerebelosa, los núcleos olivares inferiores y los tractos corticoespinales laterales. Los autores también revisaron el material patológico de los pacientes Amélie H.<sup>19</sup> y François H.<sup>18</sup>, y confirmaron que los núcleos olivares inferiores estaban intactos (tabla 1). Estos rasgos histológicos son característicos de la atrofia espinopontina, que es el sustrato patológico típico en la ataxia espinocerebelosa tipo 3 o enfermedad de Machado-Joseph<sup>1</sup>. Cabe destacar que la disociación clinicopatológica observada entre los floridos signos piramidales y la ausencia de lesión en los tractos corticoespinales laterales ya había sido reportada en la OPCA familiar<sup>39</sup>.

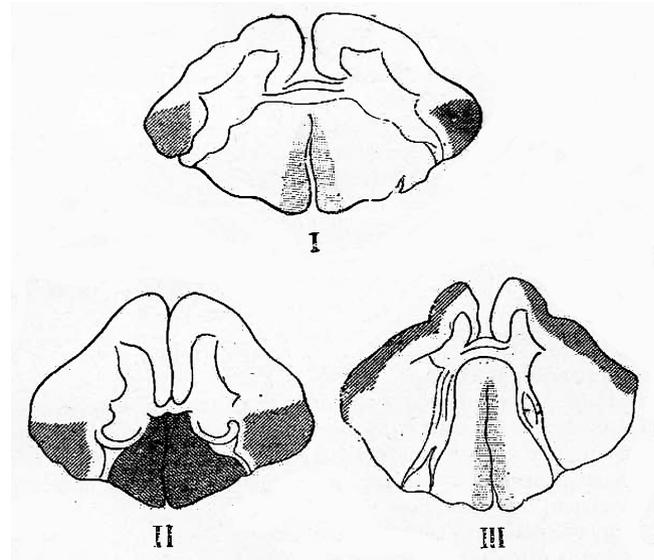
## Discusión

Esta revisión histórica analiza la evolución y significado del término ataxia hereditaria. La serie de cinco artículos publicados por Nikolaus Friedreich<sup>10-14</sup> entre 1863 y 1877 representa un importante hito en la historia de la neurología. Friedreich no solo introdujo el concepto

de ataxia hereditaria sino que también describió por primera vez una entidad clinicopatológica bien definida consistente en ataxia familiar progresiva de inicio temprano. Es por ello que el epónimo ataxia de Friedreich para referirse a la ataxia hereditaria tuvo tan buena acogida<sup>4</sup>. La nosología de la ataxia de Friedreich fue actualizada por Anita Harding (figura 5), quien propuso un conjunto de criterios diagnósticos, como la transmisión autosómica recesiva, el inicio antes de los 25 años y la presencia de arreflexia tendinosa<sup>22,40</sup>. Con la llegada de la genética moderna, se estableció la base molecular de la enfermedad, al identificarse una expansión inestable del triplete GAA en homocigosis en el primer intrón del gen de la frataxina en el cromosoma 9<sup>41</sup>. Posteriormente, el espectro clínico se amplió considerablemente, ya que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, a pesar de ser homocigotos para la mutación, presentaron ataxia de Friedreich atípica, con una edad mayor al inicio de los síntomas o reflejos tendinosos intactos<sup>42</sup>.

En su artículo pionero, Pierre Marie buscó establecer una distinción entre la ataxia de Friedreich y otras ataxias familiares que presentaban características que las diferenciaban de ese trastorno, como una edad de inicio más avanzada y la conservación de los reflejos tendinosos<sup>5</sup>. Marie no basó su propuesta en su experiencia personal, sino en cuatro familias reportadas por otros autores<sup>6-9</sup>. En retrospectiva, el artículo de Marie tiene varias limitaciones: *i*) los artículos analizados describían casos de pacientes pertenecientes a familias con herencia autosómica dominante (como las familias reportadas por Sanger Brown y por Klippel y Durante) o recesiva (las familias reportadas por Fraser y por Nonne encajarían bien en esta categoría); *ii*) hay una mezcla de pacientes con síntomas de inicio temprano y tardío, con una semiología clínica de todo menos homogénea; y *iii*) la propuesta de un trastorno patológico del cerebelo como el rasgo distintivo de la ataxia hereditaria se basó en dos estudios post mortem disponibles hacia 1893, uno de los cuales no mostró evidencia de cambios cerebelosos a nivel microscópico<sup>6,7</sup>. En estas circunstancias, es comprensible que Gordon Holmes<sup>25,43</sup> criticase tan duramente la propuesta de Marie, postulando la OPCA y la atrofia olivocerebelosa como los únicos patrones patológicos bien definidos de la ataxia cerebelosa hereditaria.

Siete estudios post mortem realizados entre 1897 y 1904 en miembros de las familias reportadas por Sanger Brown y por Klippel y Durante demostraron la impor-



**Figura 6.** Representación esquemática de las lesiones de la médula espinal en la paraplejía espástica hereditaria (I), la ataxia de Friedreich (II) y la ataxia cerebelosa hereditaria (III), según Foix y Trétiakoff<sup>29</sup>. Obsérvese que las lesiones se encuentran posteriores a la comisura transversa de la sustancia gris en la ataxia de Friedreich, y anteriores a la comisura en la ataxia cerebelosa hereditaria.

tancia de las lesiones en la médula espinal, especialmente las que afectaban a las columnas de Clarke y los tractos espinocerebelosos (tabla 1). Estos hallazgos patológicos en la médula espinal fueron confirmados por el propio Pierre Marie y sus discípulos<sup>28,29</sup> en cuatro autopsias de pacientes con ataxia cerebelosa hereditaria, en los que las lesiones más importantes afectaban principalmente a las columnas de Clarke y los tractos espinocerebelosos anteriores (tractos de Gowers), con una menor afectación de las columnas posteriores y los tractos espinocerebelosos posteriores (tractos de Flechsig; figura 6). Los autores franceses argumentaron que, a diferencia de la ataxia de Friedreich, en la que las lesiones afectan predominantemente a los tractos posteriores (columnas posteriores, tractos corticoespinales laterales y tractos de Flechsig), la ataxia cerebelosa hereditaria podría ser un síndrome con lesiones más graves en los tractos de Gowers. Sin embargo, un estudio histopatológico bien documentado realizado posteriormente por Uchihara et al.<sup>38</sup>, que analizaba un caso de la familia de Klippel y Durante, mostró cambios similares en los tractos espinocerebelosos anteriores y posteriores. Además, la afectación de las columnas de Clarke implica la disfunción de los tractos espinocere-

belosos posteriores, con o sin desmielinización patente. En resumen, la hipótesis de que la presencia de lesiones predominantemente en el tracto de Gowers es un rasgo distintivo de la ataxia de Marie es errónea<sup>28,29</sup>. En cualquier caso, las lesiones espinales, especialmente aquellas que afectan a las columnas posteriores, están presentes en casi dos tercios de los casos de OPCA familiar<sup>1,39</sup>; este hallazgo no respalda la idea de que el sustrato patológico de la ataxia cerebelosa hereditaria afecta a las estructuras espinales anteriores a la comisura transversal de la sustancia gris.

Desde principios del siglo XX, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), desarrollada por la Organización Mundial de la Salud, se ha utilizado en la mayoría de los hospitales. A mediados de la década de 1960, en España se utilizaba la versión 8 de la CIE (CIE-8) para la clasificación de enfermedades; en esa versión, el apartado 332.1 corresponde a la ataxia cerebelosa hereditaria, es decir, la ataxia de Marie. En ese momento, la neurología española estaba fuertemente influenciada por la neurología francesa, y especialmente por la famosa *Encyclopédie médico-chirurgicale*, en la que Recondo<sup>30</sup> apoya la descripción original de la “hérédootaxie cérébelleuse” realizada por Pierre Marie. Durante el 13<sup>er</sup> Congreso Mundial de Neurología (Hamburgo, 1985), el Dr. Bruce S. Schoenberg reunió a un panel de expertos en ataxia presidido por la Dra. Anita Harding, con la participación de uno de los autores de la presente revisión (J.B.); el objetivo era preparar un párrafo actualizado de la sección de ataxia (334.0-334.9) para la CIE-9. Después de una acalorada discusión con un colega francés que estaba a favor de mantener un apartado sobre la ataxia de Marie, el panel propuso adoptar la clasificación clínico-genética de las ataxias,<sup>22,44</sup> omitiendo cualquier referencia a la ataxia cerebelosa hereditaria. Esta propuesta se implementó en la CIE-10-MC (primera edición publicada en 2016; disponible en inglés en: [https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/icd10cm/2016/ICD10CM\\_FY2016\\_Full\\_PDF\\_ZIP](https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/icd10cm/2016/ICD10CM_FY2016_Full_PDF_ZIP)). Cabe señalar que, en la CIE-9-MC (enero de 2014, 9<sup>a</sup> revisión; disponible en inglés en: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>), la sección 334.2, dedicada a la degeneración cerebelosa primaria, todavía incluía tanto la ataxia de Marie como la de Sanger Brown. En cualquier caso, incluso la CIE-10 no concuerda con la clasificación clínico-genética de las ataxias, por lo que requerirá una revisión exhaustiva para incorporar las siguientes modificaciones (para una revisión reciente,

recomendamos el estudio de Witek et al.<sup>45</sup>): *i*) debería haber un apartado dedicado a la ataxia congénita; *ii*) en relación con la ataxia de Friedreich, existen más variantes que la ataxia de Friedreich con reflejos tendinosos conservados (por ejemplo, ataxia de Friedreich de inicio tardío); *iii*) en otras ataxias cerebelosas de inicio temprano, sería apropiado mencionar el grupo cada vez más numeroso de ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ARCA, por sus siglas en inglés), que incluye trastornos de deficiencia de reparación del ADN; *iv*) debería existir un apartado específico para la ataxia cerebelosa autosómica dominante o SCA; *v*) debería incluir apartados dedicados a las ataxias episódicas, la ataxia mitocondrial y la ataxia ligada al cromosoma X; *vi*) debería incorporar al menos tres apartados para la paraplejía espástica hereditaria, según el patrón de herencia (autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X); *vii*) debería existir un apartado dedicado a la ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío diferente de la atrofia multisistémica de tipo cerebeloso; y *viii*) dado que los trastornos neurológicos hereditarios están en cambio constante, sería interesante recomendar la consulta del catálogo OMIM (disponible en: <https://www.omim.org/>), que se actualiza periódicamente.

### Conclusiones

A partir de cuatro familias con miembros con ataxia reportadas previamente y estudiadas por otros autores, Pierre Marie propuso en 1893 que se utilizase el término “ataxia hereditaria” para casos de familias en las que la enfermedad se presentaba con inicio tardío y normorreflexia o hiperreflexia, agregando el adjetivo “cerebelosa” a raíz de las dos primeras autopsias realizadas por aquel entonces. Estudios patológicos posteriores demostraron que los principales cambios se localizan tanto en la médula espinal como en el cerebelo. Además, basándose en sus propias autopsias, Pierre Marie y sus discípulos sugirieron que la enfermedad podría correlacionarse con una degeneración predominante de las vías espinocerebelosas anteriores, una idea errónea teniendo en cuenta la coexistencia sistemática de atrofia grave de las columnas de Clarke, que también puede causar la ataxia. Ya no existe justificación para seguir utilizando el epónimo ataxia de Marie.

### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a Mario Corral por el apoyo bibliográfico y a Marta de la Fuente por sus labores de secretaría.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés. Este estudio no ha recibido financiación pública ni privada.

## Bibliografía

- Berciano J, Pascual J, Polo JM. History of ataxia research. En: Klockgether T, ed. Handbook of ataxia disorders. Nueva York: Marcel Dekker, Inc; 2000. p. 77-100.
- Berciano J. Historia de las ataxias hereditarias y comentario sobre el legado de Hans Joachim Scherer. *Neurosci Hist*. 2018;6:85-100.
- Berciano J, Gazulla J, Infante J. History of ataxias and paraplegias with an annotation on the first description of striatonigral degeneration. *Cerebellum*. 2022;21:531-44.
- Ladame P. Friedreich's disease. *Brain*. 1890;13:467-537.
- Marie P. Sur l'hérédoataxie cérébelleuse. *Sem Méd (Paris)*. 1893;13:444-7.
- Nonne N. Ueber eine eigenthümliche familiäre Erkrankungsform des Centralnervensystem. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1891;22:283-316.
- Fraser D. Defect of the cerebellum occurring in a brother and sister. *Glasgow Med J*. 1880;13:199-210.
- Klippel M, Durante G. Contribution à l'étude des affections nerveuses familiales et héréditaires. *Rev Méd (Paris)*. 1892;12:745-85.
- Brown S. On hereditary ataxia with a series of twenty-one cases. *Brain*. 1892;15:250-60.
- Friedreich N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*. 1863;22:1-26.
- Friedreich N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*. 1863;26:391-419.
- Friedreich N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*. 1863;26:433-59.
- Friedreich N. Über Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*. 1876;68:145-245.
- Friedreich N. Über Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol*. 1877;70:140-52.
- Nonne M. Ein weiterer anatomischer Befund bei einem Fall von familiärer Kleinhirnataxie. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1905;39:1221-51.
- Meyer A. The morbid anatomy of a case of hereditary ataxia. *Brain*. 1897;20:276-89.
- Barker LF. A description of the brains and spinal cords of two brothers dead of hereditary ataxia Cases XVIII and XX of the series in the family described by Dr Sanger Brown. *Trans Assoc Amer Phys*. 1903;18:637-709.
- Switalsky. Sur l'anatomie pathologique de l'hérédoataxie cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpêt*. 1901;14:373-87.
- Thomas A, Roux JCh. Sur une forme d'hérédoataxie cérébelleuse. A propos d'une observation suivie d'autopsie. *Rev Méd (Paris)*. 1901;21:762-92.
- Rydel A. Sur l'anatomie pathologique d'une forme d'hérédoataxie cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpêt*. 1904;17:289-303.
- Guillain G, Bertrand I, Godet-Guillain J. Étude anatomique d'un cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse. *Rev Neurol (Paris)*. 1941;73:609-11.
- Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1984.
- Lamarche JB, Lemieux B, Lieu HB. The neuropathology of "typical" Friedreich's ataxia in Quebec. *Can J Neurol Sci*. 1984;11(4 Suppl):592-600.
- Koeppen AH, Michael SC, Knutson MD, Haile DJ, Qian J, Levi S, et al. The dentate nucleus in Friedreich's ataxia: the role of iron-responsive proteins. *Acta Neuropathol*. 2007;114:163-73.
- Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease, with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain*. 1907;30:545-67.
- Crouzon MM, Mathieu P. Un cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse. *Rev Neurol (Paris)*. 1922;29:925-9.
- Londe P. Hérédo-ataxie cérébelleuse. Paris: L. Bataille et Cie; 1895.
- Marie P, Foix. Lésions médullaires dans quatre cas d'hérédo-ataxie cérébelleuse. *Rev Neurol (Paris)*. 1914;27:797-8.
- Foix Ch, Trétiakoff. Les lésions médullaires au cours de l'hérédo-ataxie cérébelleuse, de la maladie de Friedreich et de la paraplégie spastique familiale. *Bull Mém Soc Méd (Paris)*. 1920;44:1140-51.
- Recondo J. Hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses. *Encycl Méd Chir (Paris)*. 1977.
- Ben Amor M, North P, Collard M, Wackneim A, Rohmer F. Hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre Marie. *Nouv Press Méd*. 1972;1:177-81.
- Ben Hamida M, Madani S, Zmerli S, Chami I. Les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses en Tunisie, avec étude cystomanométrique des troubles sphinctériens. 204 cas de maladies de Friedreich, de Pierre-Marie et de Strümpell-Lorrain. *Rev Neurol (Paris)*. 1980;136:495-501.
- Ben Hamida M, Attia-Romdhane N, Triki C, Oueslati S, Hentati F. Analyse clinique et génétique de 188 familles d'hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse: maladies de Friedreich et hérédo-ataxies de P. Marie. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147:798-805.
- Hassin GB. Marie's ataxia (olivopontocerebellar atrophy): clinical and pathological considerations. *Arch Neurol Psychiat (Chic)*. 1937;37:1371-82.
- Menzel P. Beitrage zur Kenntniss der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1891;22:160-90.
- Dejerine J, Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpêt*. 1900;13:330-70.
- Greenfield JG. The spino-cerebellar degenerations. Oxford: Blackwell; 1954.
- Uchihara T, Duyckaerts C, Iwabuchi K, Iwata M, Yagishita S, Hauw JJ. Was the ataxia of Pierre Marie Machado-Joseph disease?: A reappraisal based on the last autopsy case from la Salpêtrière Hospital. *Arch Neurol*. 2004;61:784-90.
- Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117 cases. *J Neurol Sci*. 1982;53:253-72.
- Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intra-familial clustering of clinical features. *Brain*. 1981;104:589-620.
- Campuzano V, Montermini L, Moltó MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996;271:1423-27.
- Dürr A, Cossée M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*. 1996;335:1169-75.
- Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain*. 1907;30:466-89.
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;i:1151-55.
- Witek N, Hawkins J, Hall D. Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21:13.