



Ataxias hereditarias y COVID-19: posibles implicaciones fisiopatológicas y recomendaciones

Luis Velázquez Pérez¹, <https://orcid.org/0000-0003-1628-2703>

Yaimee Vazquez Mojena^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5994-4562>

Roberto Rodríguez Labrada^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3193-7683>

1. Presidente de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

2. Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba

3. Jóvenes asociados de la Academia de Ciencias de Cuba

Autor para la correspondencia:

Dr. Luis Velázquez Pérez.

Dirección postal: Calle Libertad #26, Reparto El Llano, Holguín. CP 80100.

Correo electrónico: velazq63@gmail.com

Palabras clave

COVID-19; ataxia hereditaria; enfermedad neurodegenerativa; recomendaciones; implicaciones fisiopatológicas

Keywords

COVID-19; hereditary ataxia; neurodegenerative disease; recommendations; physiopathological implications

RESUMEN

La actual pandemia de COVID-19 está poniendo a prueba a médicos e investigadores de diversas ramas del conocimiento no solo por la urgente necesidad de atención a los enfermos de esta severa enfermedad, sino por la necesidad de continuar el manejo clínico de los millones de pacientes que padecen enfermedades neurodegenerativas en periodos de distanciamiento social. Entre estos, los pacientes con ataxias hereditarias representan un grupo vulnerable debido a la conocida alteración funcional del sistema inmunitario, las alteraciones centrales del control de la respiración y la presencia de condiciones médicas consideradas comorbilidades que incrementan el riesgo de agravamiento por COVID-19, tales como cardiopatías, diabetes mellitus y cáncer. Por tanto, en el presente artículo se presenta un grupo de recomendaciones prácticas para el manejo de las ataxias hereditarias en la actual pandemia.

Hereditary ataxias and COVID-19: potential physiopathological implications and recommendations

ABSTRACT

The ongoing COVID-19 pandemic is being a challenge to doctors and researchers from different fields of knowledge, not only due to the urgent need to take care of those affected by this severe illness, but also due to the need to continue treating millions of patients suffering from



neurodegenerative diseases in times of social distancing. Among such patients, those with hereditary ataxias constitute a vulnerable group given the well-known functional disturbance of the immune system, the central disturbances of respiratory control, and the existence of comorbidities that increase the risk of health worsening derived from COVID-19, such as cardiopathies, diabetes mellitus, and cancer. That is why a series of practical recommendations is offered in this article aimed at coping with hereditary ataxias amid the ongoing pandemic.

INTRODUCCIÓN

La humanidad ha sido víctima de muchas pandemias, algunas tan devastadoras como las propias guerras. Sin embargo, el acelerado desarrollo científico alcanzado en el campo de la medicina nos hizo creer que no nos azotaría otra gran pandemia. La COVID-19, enfermedad causada por un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV2, nos ha demostrado lo contrario. Esta enfermedad está representando uno de los retos más complejos en la historia médica mundial. Prácticamente en todas las naciones hay transmisión, el número de infectados ya supera los dos millones de habitantes y se documentan más de 165 000 fallecidos(1).

Para quienes se dedican a la atención de los pacientes se presentan desafíos adicionales asociados a factores de riesgos que cambian el curso y la severidad de la enfermedad, como es el caso de la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las enfermedades respiratorias, entre otras(2).

Se conocen varios reportes de afectación del sistema nervioso en esta nueva pandemia, que pudiera ser un factor adicional para el pronóstico de los enfermos (3-6). Por otro lado, los pacientes con enfermedades neurológicas son más susceptibles a los efectos de infecciones graves del sistema respiratorio, lo cual se hace más severo cuando en estas entidades se afectan las estructuras del tallo cerebral, principalmente el bulbo, donde se encuentran los centros vitales de la circulación y la respiración(7). En este caso se encuentra un grupo de trastornos del movimiento, dentro de los cuales se encuentran las ataxias hereditarias, tanto recesivas como dominantes, respecto de las cuales aún no existen descripciones de pacientes afectados por la COVID-19. Los reportes disponibles reflejan que la función cerebelosa parece no estar tan afectada por la COVID-19 en su fase aguda, pues solo el 1 % de los casos ha llegado a presentar ataxia(3). Con todo, lo anterior no excluye que en una fase crónica aparezcan algunas manifestaciones.

Favorablemente, estudios preclínicos previos realizados en ratones transgénicos del receptor viral (receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2) que fueron sometidos a la introducción nasal de una cepa del virus SARS-CoV1

comprobaron la baja presencia viral en el cerebelo(8). Este virus fue causante de la epidemia de SARS entre el 2002 y el 2004(9) y comparte una elevada homología con el actual SARS-CoV2(10). Adicionalmente, estudios de transcriptómica revelan una baja tasa de expresión del receptor viral en el cerebelo(11).

Sin embargo, teniendo en cuenta que Cuba tiene la mayor tasa de ataxias hereditarias en el mundo(12) y que estas usualmente se comportan como enfermedades multisistémicas que también comprometen la función respiratoria y la inmunitaria, es necesario abordar algunos elementos que tener en cuenta para el manejo de estas enfermedades durante la actual pandemia de COVID-19.

DESARROLLO

Las ataxias hereditarias son enfermedades degenerativas del sistema nervioso que se caracterizan por su presentación clínica progresiva e invalidante. Se presentan, además, con diferentes patrones de herencia. Dentro de las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA, del inglés *autosomal dominant cerebellar ataxias*), las espinocerebelosas (SCA, del inglés *spinocerebellar ataxia*) son las más frecuentes, y de ellas actualmente se conocen 48 formas moleculares diferentes. Son más frecuentes la SCA3 y la SCA2. Existe también un número importante de formas recesivas, entre las cuales la más frecuente es la ataxia de Friedreich, además de otras formas como la ataxia-telangiectasia y la que se produce por déficit de vitamina E⁽¹³⁾.

En el caso particular de la SCA2, Cuba concentra las mayores tasas de prevalencia e incidencia en el mundo. Estas ataxias agrupan a casi 1000 enfermos y cerca de 10 000 descendientes en riesgo de enfermar. La provincia de Holguín presenta la frecuencia mayor, que supera el 96,4 % de los enfermos, y el 95,7 % de las familias con ataxias autosómicas dominantes pertenecen a la forma molecular SCA2⁽¹²⁾.

Aunque no existen estudios específicos sobre el estado funcional del sistema inmunitario en la SCA2 en su enfrentamiento a agentes patógenos microbianos, se infiere a partir de otras enfermedades poliglutámicas que existe un desba-

lance de algunas citoquinas que promueven la neuroinflamación y consecuentemente causan daño neuronal⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Incluso en la enfermedad de Huntington, la liberación de estas citoquinas comienza antes que los síntomas motores⁽¹⁷⁾. Por tanto, teniendo en cuenta la exacerbada respuesta inmunitaria que genera la infección por el SARS-CoV2, se puede representar un agravamiento de los mecanismos neuroinflamatorios en los pacientes con ataxia SCA2 y, por tanto, una progresión más acelerada de la enfermedad.

Otra característica de la SCA2 que merece la atención en relación con la COVID-19 es la conocida alteración de la función respiratoria en esta enfermedad neurodegenerativa⁽¹⁸⁾. Estudios previos realizados en otras poblaciones⁽¹⁹⁾ y otro estudio ejecutado de conjunto con la facultad de Cultura Física de la Universidad de Holguín han demostrado una disminución significativa de la capacidad pulmonar vital en los pacientes con SCA2. Además, los estudios polisomnográficos en estos pacientes revelan un aumento significativo del índice de apneas centrales del sueño⁽²⁰⁾. Dichas manifestaciones pueden obedecer a la atrofia de los centros que controlan el ciclo ventilatorio en el bulbo raquídeo, así como la afectación de las fibras simpáticas y parasimpáticas relacionadas con esta función⁽¹⁸⁾. De hecho, en el 2005 Gierga y colaboradores comprobaron la severa desmielinización y atrofia de las fibras autonómicas del nervio vago, las que están vinculadas con el control respiratorio⁽²¹⁾. Además, en los pacientes de SCA2 que hemos examinado en nuestro país es muy frecuente la asociación de trastornos metabólicos e hipertensión arterial, lo cual suma otros factores de riesgo para tener en cuenta.

En cuanto a la posible relación entre la ataxina-2 y las infecciones por virus de ARN+, se sugiere que la pérdida de su función biológica en los pacientes podría protegerlos ante las infecciones. La ataxina-2 está fisiológicamente involucrada en la internalización celular mediada por endocitosis, y esta es la vía por la cual los virus penetran a las células^(22,23). Contradictoriamente, si consideramos que la ataxina-2 promueve la formación de gránulos de estrés para proteger los ARNm hospederos durante periodos de estrés celular^(22,23), incluido el de las infecciones virales, se podría esperar que su disfunción no protege al organismo contra estos virus. Por estas razones, se requieren estudios clínicos-virológicos en modelos experimentales y en pacientes para dilucidar el rol de la ataxina-2 contra las infecciones por virus de ARN+.

La ataxia de Friedreich es una ataxia cerebelosa autosómica recesiva que está provocada por expansiones anormalmente largas de la secuencia repetitiva guanina-adenina-adenina (GAA), que impiden la correcta expresión del gen de la ataxia de Friedreich (FRDA). Las principales ma-

nifestaciones clínicas consisten en un síndrome cerebeloso progresivo, ausencia de reflejos tendinosos en extremidades inferiores, alteraciones del sentido de vibración, escoliosis, entre otras⁽²⁴⁾. En esta enfermedad, la principal alerta para su manejo en caso de una infección por el SARS-CoV2 es que estos pacientes usualmente presentan una cardiopatía y diabetes mellitus, dos condiciones que agravan la COVID-19 e incrementan la mortalidad. Por otro lado, estos pacientes también presentan alteraciones en la regulación del ciclo respiratorio, mediadas mayoritariamente por disfunción autonómica⁽²⁵⁾.

La ataxia-telangiectasia es otro tipo de ataxia con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se produce por mutaciones localizadas en el gen *ATM* (11q22.3). Han sido descritas más de 500 mutaciones. Se caracteriza por un síndrome cerebeloso asociado a una inmunodeficiencia combinada que afecta principalmente la respuesta inmunitaria humoral. Además, se asocian otros signos neurológicos, así como telangiectasias en la conjuntiva ocular y en otras partes del cuerpo⁽²⁶⁾. Estos pacientes deben recibir una mayor atención familiar y médica durante la actual pandemia, pues presentan una susceptibilidad significativa a las infecciones y un importante riesgo de padecer cáncer⁽²⁷⁾.

En general, nos preocupa que el aislamiento social de estos pacientes pueda tener consecuencias en su salud física y mental, pues ellos dependen mucho de los servicios de rehabilitación y presentan alteraciones emocionales y de la cognición social⁽²⁸⁾. Por tanto, esta situación de aislamiento social y la consecuente reducción de la actividad asistencial de rutina en las consultas de neurología y los servicios de rehabilitación promueven la necesidad de crear recursos técnicos que favorezcan la orientación oportuna a distancia de las necesidades de los pacientes desde sus casas o su área de salud. Para ello las herramientas de la telemedicina y la organización de guardias virtuales deberán ser muy útiles.

Además de la atención específica de estos casos por las condiciones médicas que acompañan al síndrome cerebeloso y pueden contribuir a un riesgo mayor de complicación por la COVID-19, existen recomendaciones que en estos momentos podemos ofrecer para médicos, investigadores, pacientes y cuidadores, muchas de las cuales están contenidas en las recomendaciones emitidas por la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento y la Enfermedad de Parkinson^(29,30) y el Comité Especializado de Neurogenética perteneciente a la Asociación de Médicos de China⁽³¹⁾.

Las recomendaciones son las siguientes:

- Mantener los tratamientos habituales, tales como vitaminoterapia, antioxidantes y otros de acuerdo con el tipo de ataxia.

- Mantener la rehabilitación física motora de manera sistemática, fundamentalmente basada en ejercicios de coordinación, equilibrio, marcha en las propias viviendas.
- Incrementar las medidas de higiene del sueño para lograr un sueño reparador que no debe superar las 8 h.
- La realización de estrategias de relajación como la meditación, el yoga, además de asociar lo anterior a la escucha de música relajante y el mantenimiento de un estado de ánimo muy optimista.
- Mantener la comunicación por vía telefónica con sus médicos especialistas, ya sea en el Centro de Ataxias o en las áreas de salud y, ante alguna manifestación respiratoria, sospechosa acudir a su médico de familia.

CONCLUSIONES

La actual pandemia de COVID-19 no solo representa un reto para los clínicos, neumólogos o intensivistas que están directamente atendiendo a los pacientes, sino para los neurólogos, neurofisiólogos, psicólogos y otros especialistas que brindan atención a otras enfermedades neurodegenerativas como las ataxias hereditarias, las cuales pueden agravar la presentación clínica de la COVID-19 o ser agravadas por esta infección. Por tanto, ante el llamado al aislamiento social y la lógica reducción de las consultas médicas a estos pacientes resulta necesario establecer recursos comunicacionales y estrategias de teleneurología que favorezcan el seguimiento de estas enfermedades crónicas degenerativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global cases by the Center for Systems Sciences and Engineering. (2020) Recuperado el 18 de abril de 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 S1201-9712(20)30136-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017> Reference: IJID 4023
3. Mao L, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol*. 2020. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127
4. Helm et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
5. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25728. [Epub ahead of print] Review.
6. Leon Castellon R, Bender del Busto JE, Velázquez Pérez L. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2020; 10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760>
7. Polkey ML, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:5-15.
8. Netland J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82:7264-7275.
9. Stadler K, et al. SARS-beginning to understand a new virus. *Nature Rev. Microbiol*. 2003;1:209-218.
10. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV2. *Inf Gen Evol*. 2020; 81:104260.
11. Velázquez-Pérez L, et al., (2020). Hereditary Ataxias in Cuba: A Nationwide Epidemiological and Clinical Study in 1001 Patients. *Cerebellum*. In press. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01107-9>
12. Hershenson J, Haworth A, Houlden H. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. *Hum Mutat*. 2012; 33(9):1324-32.
13. Evert BO, Vogt IR, Kindermann C et al. Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains. *Journal of Neuroscience*. 2001; 21(15): 5389-5396.
14. Evert BO, Vogt IR, Vieira-Saecker AM. Gene expression profiling in ataxin-3 expressing cell lines reveals distinct effects of normal and mutant ataxin-3. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2003; 62(10): 1006-1018.
15. Raposo M, Bettencourt C, Ramos A. Promoter Variation and Expression Levels of Inflammatory Genes IL1A, IL1B, IL6 and TNF in Blood of Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA3) Patients. *Neuro-molecular Med*. 2017; 19(1):41-45.
16. Björkqvist M, et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington disease. *J. Exp. Med*. 2008; 205(8): 1869-1877.
17. Gordo Gómez YM, Ramírez Guerra DM, Rodríguez Labrada R, Velázquez Pérez LC. Alteraciones respiratorias de la ataxia espinocerebelosa tipo 2: de las bases fisiopatológicas a su impacto en la neurorrehabilitación. *CCM* 2018; (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812018000100010
18. Sriranjini SJ, Pal PK, Krishna N, Sathyaprabha TN. Subclinical pulmonary dysfunction in spinocerebellar ataxias 1, 2 and 3. *Acta Neurol Scand*. 2010[citado 18 ene 2018]; 122(5):323-328
19. Velázquez Pérez L, Voss U, Rodríguez Labrada R, Auburger G, Canales Ochoa N, Sánchez Cruz G, et al. Sleep Disorders in Spinocerebellar Ataxia Type 2 Patients. *Neurodegener Dis*. 2011 [citado 18 ene 2017]; 8(6):447-454.
20. Gierga K, Bürk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C, et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol*. 2005[citado 18 ene 2017];109(6):617-631.

21. Auburger G, Sen NE, Meierhofer D, Başak AN, Gitler AD. Efficient Prevention of Neurodegenerative Diseases by Depletion of Starvation Response Factor Ataxin-2. *Trends Neurosci* (2017). <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2017.06.004>.
22. Ostrowski LA, Hall AC, Mekhail K. Ataxin-2: From RNA Control to Human Health and Disease. *Genes*. 2017; 8:157; doi:10.3390/genes8060157.
23. Pandolfo M. Friedreich ataxia: The clinical picture. *J Neurol*. 2009; 256(1): 3-8.
24. Begin R, Lupien L, Bureau MA et al. Regulation of respiration in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci*. 1979; 2:159-65.
25. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1187-96.
26. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831-6.
27. Shaikh AG, Mitoma H, Manto M. Cerebellar Scholars' Challenging Time in COVID-19 Pandemia. *Cerebellum*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01131-9>.
28. Stoessl AJ, Bhatia KP, Merello M. Movement Disorders in the World of COVID-19. *Mov Disord*. 2020. doi:10.1002/mds.28069
29. Papa SM, Brundin P, Fung VS, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, Chiang HL, Alcalay RN, Trenkwalder C. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Mov Disord*. 2020. doi:10.1002/mds.28067
30. Jiang, H., Tang, B. (2020). Expert consensus on the management strategy of patients with hereditary ataxia during prevention and control of novel coronavirus pneumonia epidemic. *Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi, Chinese Journal of Medical Genetics*, 37(4), 359-366.



