



Descripción del estadio prodrómico de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2: implicaciones para el diagnóstico precoz, patogénesis y terapias.

**Unidad Ejecutora Principal:** Centro de Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias.

**Autor principal:** Dr.Cs Luis Velázquez Pérez<sup>1\*</sup>

**Coautores:** Dr.C Roberto Rodríguez Labrada<sup>1\*\*</sup>

Dr.C Jacqueline Medrano Montero<sup>1</sup>

Dr.C Juan Fernández Ruiz<sup>2</sup>

MSc Yaimée Vázquez Mojena<sup>1</sup>

Dr. Edilia M Cruz Rivas<sup>3</sup>.

Lic. Annelies Estupiñan Rodríguez<sup>1</sup>

**Colaboradores: 5**

**Filiación:**

*1 Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba*

*2 Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de México, México DF, México.*

*3 Hospital Clínico-Quirúrgico "Lucia Iñiguez" Holguín.*

*\*: Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba (Sección Biomedicina).*

*\*\*: Joven asociado a la Academia de Ciencias de Cuba (Sección Biomedicina).*

## Resumen

**Antecedentes:** La Ataxia Espinocerebelosa 2 (SCA2) representa un importante problema de salud en Cuba. Aunque se conocen biomarcadores electrofisiológicos del estadio preclínico de la enfermedad, nunca se había desarrollado una caracterización clínica exhaustiva de las alteraciones prodrómicas, ni se conocían sus patrones de progresión, lo que evidencia la novedad de esta investigación y nunca ha sido presentado al premio de la ACC. **Problema científico:** La investigación solucionó la limitada caracterización clínica del estadio prodrómico de la SCA2 y el desconocimiento de sus patrones de progresión. **Resultados:** Las contracturas musculares dolorosas, manifestaciones sensitivas, hiperreflexia, alteraciones frontoejecutivas y disautonómicas fueron las principales manifestaciones clínicas prodrómicas de la SCA2. Se observó una atrofia cerebelosa temprana relacionada con las primeras alteraciones motoras y se acompaña de una degeneración precoz del puente, lo que no había sido reportado previamente. La evaluación longitudinal de estas manifestaciones durante 27 años, mostró una progresión importante de las contracturas musculares, manifestaciones sensitivas, alteraciones de los reflejos y de la marcha en tándem. Estas manifestaciones se iniciaron hasta 7 años previos al síndrome cerebeloso en estrecha relación con el tamaño de la mutación. Estos resultados han sido publicados en 1 libro y 3 artículos en revistas de alto impacto, entre las que se incluye *Lancet Neurology* (factor de impacto: 21) y se han recibido 24 citaciones. Los resultados han contribuido a la formación de 4 DrC y han sido introducidos en una investigación terapéutica, el programa de diagnóstico predictivo, así como en el estudio del estadio prodrómico de otras neurodegeneraciones como la SCA7 y la enfermedad de Alzheimer. Además, avalan estos resultados la obtención de 10 premios. **Conclusiones:** La caracterización de la fase prodrómica de la SCA2 favorece el desarrollo del diagnóstico predictivo y las investigaciones terapéuticas gracias a la identificación de nuevos marcadores clínicos, facilitando los ensayos clínicos en estadios tempranos de la ataxia, cuando la neurodegeneración es aún incipiente.

**Colaboradores:**

Lic. Nalia Canales Ochoa<sup>1</sup>  
Lic. Arnoy Peña Acosta<sup>1</sup>  
MSc Israel Vaca-Palomares<sup>2</sup>.  
Lic. Yanetza González Zaldivar<sup>1</sup>  
Lic. Rosalinda Díaz<sup>2</sup>

**Afiliaciones:**

*1-Centro de Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba*  
*2-Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de México, México DF, México.*

**Autor para la correspondencia**

DrCs. Luis Velázquez Pérez

**Dirección Postal:** Avenida Los Alamos No. 25 % Constitución e Independencia.  
Reparto Santiesteban. Holguín.

**Teléfono (institucional):** 462823

**Fax (Dirección Provincial de Salud):** 463579

**E-Mail:** [velazq63@gmail.com](mailto:velazq63@gmail.com)

### **III. Comunicación corta del resultado**

#### **Descripción del estadio prodrómico de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2: implicaciones para el diagnóstico precoz, patogénesis y terapias.**

*Dr.Cs Luis Velázquez Pérez<sup>1\*</sup>; Dr.C Roberto Rodríguez Labrada<sup>1\*\*</sup>; DrC Jacqueline Medrano Montero<sup>1</sup>; Juan Fernandez-Ruiz<sup>2</sup>; Yaimeé Vazquez-Mojena<sup>1</sup>, Edilia M Cruz Rivas<sup>3</sup>, Lic. Annelié Estupiñan Rodríguez<sup>1</sup>.*

*1 Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba*

*2 Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de México, México DF, México.*

*3 Hospital Clínico-Quirúrgico "Lucia Iñiguez" Holguín.*

*\*: Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba (Sección Biomedicina).*

*\*\* : Joven asociado a la Academia de Ciencias de Cuba (Sección Biomedicina).*

#### **1. Introducción**

La Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2 (SCA2) es una de las enfermedades neurodegenerativas más severas. Esta es causada por la expansión del número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen *ATXN2* y el consecuente incremento del tracto poliglutamínico de la proteína ataxina 2. Nuestro país presenta las mayores tasas de prevalencia e incidencia a nivel mundial, con 600 enfermos y 8 mil descendientes en riesgo agrupados en 163 familias, lo cual representa una prevalencia de la mutación de 28,5 casos por 100 mil habitantes, mientras que en Holguín esta es de 182,75 sujetos por 100 mil habitantes<sup>1</sup>.

Aunque el inicio de la enfermedad se define por la ataxia de la marcha y/o alteraciones del habla, un conjunto de evidencias convincentes sugieren la existencia de una fase prodrómica en la SCA2, muchos años antes de la aparición de los signos cardinales de la enfermedad. Esto obedece al efecto patogénico precoz de la mutación SCA2, unida a la degeneración del cerebelo y otras estructuras del sistema nervioso central y periférico<sup>2</sup>.

Desafortunadamente, no existe un tratamiento efectivo para la SCA2; se han realizado pocos ensayos clínicos y estos solo han incluido un número limitado de pacientes. Una importante oportunidad para el desarrollo de ensayos clínicos efectivos está en los sujetos asintomáticos portadores de la mutación debido a que en ellos los procesos degenerativos son aún muy incipientes<sup>3</sup>.

Para ello, resulta esencial una caracterización integral del estadio prodrómico de la enfermedad: lo que a su vez representa una oportunidad única para las neurociencias, con el potencial de revelar una visión fundamental en la patogénesis, identificando mecanismos compensatorios del sistema nervioso, permitiendo la elección del mejor momento para una terapia y proporcionando biomarcadores objetivos para evaluar la progresión de la enfermedad ante el desarrollo de ensayos clínicos. Lo anterior define una nueva era en las investigaciones sobre las Ataxias espinocerebelosas a nivel internacional, la que se enmarca en la profundización de los estadios previos a la aparición de la ataxia de la marcha y los trastornos de la coordinación.

Aunque previamente se habían descrito biomarcadores electrofisiológicos en portadores asintomáticos<sup>4-7</sup>, no existía una caracterización clínica integral de estas alteraciones, ni se conocían los patrones de progresión de las mismas. Por tales razones se realizó esta investigación con el objetivo de caracterizar las principales manifestaciones clínicas del estadio prodrómico de la SCA2 y estimar la progresión de las mismas a través de un estudio longitudinal de 27 años, único de su tipo a escala mundial.

## **2. Caracterización de las manifestaciones tempranas en la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2: Definición de la etapa prodrómica de la enfermedad.**

Para el estudio transversal de las alteraciones clínicas (somáticas, disautonómicas y cognitivas) que anteceden al síndrome cerebeloso en la SCA2 se estudiaron 37 portadores asintomáticos de la mutación, a los que se les aplicó un examen neurológico exhaustivo, así como escalas y herramientas clínicas estandarizadas. Para establecer correlaciones se les realizaron determinaciones moleculares, electrofisiológicas e imagenológicas.

Las alteraciones clínicas más frecuentes fueron las contracturas musculares dolorosas (81%), durante la vigilia y el sueño y las manifestaciones neuropáticas sensitivas (parestesia, hipoestesia e hipopalestesia; 62,16%). La hiperreflexia se detectó en el 43,24% de casos. Además se observó una reducción significativa de la calidad del sueño, dada por un incremento del insomnio y las contracturas musculares dolorosas nocturnas (48,65%). Sin embargo, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos conductuales del sueño REM, las parasomnias y otras alteraciones del sueño fueron menos frecuentes ( $\leq 2\%$ ). Se detectaron alteraciones oculomotoras en el 21,6% de los casos, tales como enlentecimiento de los movimientos sacádicos horizontales (16,2%) y nistagmo horizontal (8,34%).

La puntuación de la escala clínica SARA (del inglés *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*) fue de  $1,07 \pm 1,42$ . El 16,2% de los casos fue incapaz de realizar la marcha en tándem. En relación a la escala INAS (del inglés *Inventory of non-ataxia symptoms*), los portadores de la mutación mostraron una media de  $1,85 \pm 1,44$ . Se observó una correlación positiva entre ambas escalas.

Las funciones autonómicas más afectadas fueron las gastrointestinales y urinarias, mientras que los síntomas predominantes fueron la polaquiuria (57,14%), nicturia (42,85%), constipación (24,91%), y síntomas incipientes de disfagia (21,42%).

El estudio de las funciones cognitivas identificó una alteración temprana del control fronto-ejecutivo dado por la reducción significativa de la puntuación de la escala INECO (del Inglés *Institute of Cognitive Neurology scale*), así como el aumento del tiempo para la prueba de interferencia de Stroop y la disminución de los aciertos en el examen de fluencia verbal fonológica. A lo anterior se une el aumento significativo de los errores en la tarea del cambio de características extradimensionales / intradimensionales (IED) del CANTAB (del inglés *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), la que evalúa la flexibilidad cognitiva y el aumento significativo de la tasa de errores antisacádicos de inhibición y de las latencias antisacádica y de corrección de los errores de inhibición. El estudio de la memoria reveló una marcada reducción de respuestas correctas en la prueba de

emparejamiento retardado a un modelo (DMS, del inglés *Delayed Matching to Sample Tests*) del CANTAB. El tiempo previo al inicio de la ataxia correlacionó significativamente con el INECO, el desempeño de las tareas IED y DMS.

Los exámenes de resonancia magnética revelaron una atrofia significativa del vermis y los hemisferios cerebelosos, así como de la región pontina. Se observó una asociación inversa entre el área del vermis y la puntuación de la escala SARA.

### **3. Progresión de las manifestaciones prodrómicas de la ataxia espinocerebelosa tipo 2 en individuos en riesgo: un estudio longitudinal.**

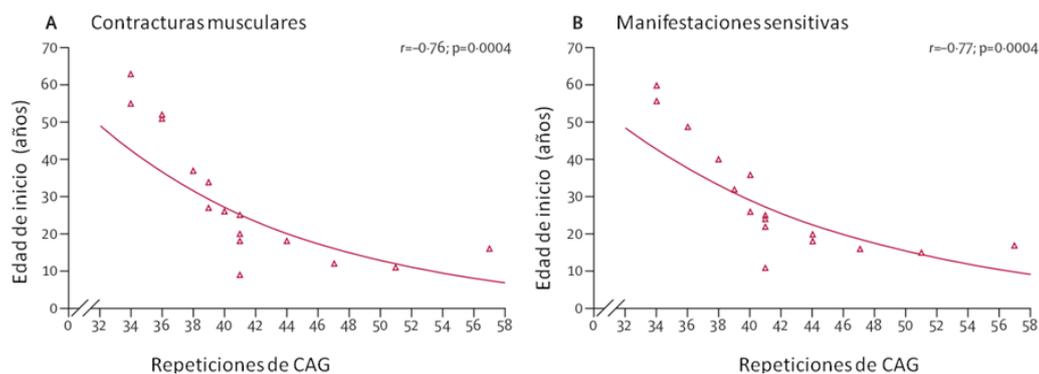
El estudio longitudinal se ejecutó durante un periodo de 27 años en 40 descendientes en riesgo de la SCA2, 21 portadores asintomáticos y 19 no portadores. Todos los sujetos fueron evaluados hasta el momento en que aparecieron las principales manifestaciones del síndrome cerebeloso. Se realizaron un máximo de siete evaluaciones longitudinales.

Las contracturas musculares dolorosas se detectaron en el 81% de los casos. La evaluación longitudinal evidenció un incremento en la proporción de individuos afectados en las evaluaciones sucesivas al estudio basal, así como un notable aumento en la severidad, expresado como un incremento en la frecuencia de ocurrencia (76%), la duración (59%), o en la extensión de calambres dolorosos en más de un músculo (47%). El tiempo medio en que los calambres musculares antecedieron el inicio de la ataxia fue  $6,5 \pm 2,6$  años.

Las alteraciones sensoriales se registraron en el 81% de los casos, mientras que la proporción de participantes que informaron anomalías sensoriales aumentaron con el tiempo. El tiempo entre la aparición de los síntomas sensoriales y la edad media de inicio de la ataxia fue de  $4,27 \pm 1,8$  años. La hiperreflexia se encontró en el 33% de la muestra y la hiporreflexia en el 38%. La primera apareció entre 1 a 18 años previa al inicio de ataxia (media 4,50) mientras que la segunda se encontró entre 1 y 3 años previo al inicio de la ataxia (media 1,00 año). En la mayoría de los casos se observó un patrón de progresión consistente en una hiperreflexia temprana que es sustituida por hiporreflexia muy cerca del debut de la ataxia. En cuanto a las manifestaciones cerebelosas, sólo la marcha en tándem anormal se observó en el 52% de los portadores. Este signo clínico apareció muy próximo al inicio de la enfermedad  $1,20 \pm 0,42$  años.

#### **3.1 Efecto de la expansión poliglutamínica sobre la fase prodrómica.**

El efecto tóxico de la expansión poliglutamínica influyó significativamente en la fase prodrómica. El número de repeticiones de CAG correlacionó de manera negativa con la edad de inicio de las contracturas musculares y las anomalías sensoriales explicando el 76 y 77% de su variabilidad respectivamente, así como con el inicio de las alteraciones de los reflejos osteotendinosos, para las cuales explicó el 63%. Sin embargo, en el caso de la marcha en tándem, el efecto fue mucho más significativo explicando el 80% de la variabilidad fenotípica. Esto pudiera relacionarse con la poca interacción con otros factores modificadores genéticos, epigenéticos o ambientales previos a la aparición del síndrome cerebeloso.



**Figura 1.** Efecto del número de repeticiones de CAG sobre la edad de inicio de las contracturas musculares dolorosas y las alteraciones sensitivas.

#### 4. Consideraciones finales

La investigación incluye el primer estudio longitudinal realizado durante 27 años, que se conoce internacionalmente. Caracterizó la fase prodrómica en la SCA2 que antecede a los signos clínicos cardinales del inicio la enfermedad en varios años. Las alteraciones clínicas e imagenológicas representan manifestaciones tempranas para la SCA2, lo cual facilita el diagnóstico precoz y el asesoramiento genético, como parte del programa del diagnóstico presintomático. Estas características de permiten la estimación del tiempo probable previo al inicio de la ataxia. Estos resultados disminuyen las barreras que han limitado el desarrollo de investigaciones clínicas gracias a la identificación de nuevos marcadores clínicos, facilitando los ensayos clínicos en estadios tempranos de la ataxia, cuando la neurodegeneración es aún incipiente.

#### 5. Referencias bibliográficas.

1. Velázquez-Pérez L, et al. A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. *Cerebellum*. 2011;10:184-98.
2. Maas RP et al., The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. *Neurology*. 2015 Jul 7;85(1):96-103
3. Underwood BR & Rubinsztein DC. Spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions: a review of therapeutic strategies. *Cerebellum* 2008;7:215-221.
4. Velázquez-Pérez L, et al. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 2009;120(3):632-635.
5. Rodríguez-Labrada R, et al. Subtle Rapid Eye Movement sleep abnormalities in presymptomatic Spinocerebellar Ataxia type 2 gene carriers. *Mov Disord* 2011;26:347-350.
6. Velázquez Perez L, et al. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci*. 2007; 263:158-64.
7. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R. Manifestaciones tempranas de la Ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Holguín: Ediciones Holguín*. 2012. pp 105-114.