



## Ataxia espinocerebelosa tipo 2: alteraciones prodrómicas del sistema corticoespinal y su impacto en la intervención temprana

**ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL:** Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias (CIRAH)

**Entidades ejecutoras participantes:** Universidad Central de Las Villas "Marta Abreu" (UCLV), Villa Clara; Universidad de Tübingen, Alemania

**AUTORES:** Luis Velázquez Pérez<sup>1</sup>; Roberto Rodríguez Labrada<sup>1</sup>; Reydenis Torres Vega<sup>1</sup>; Yusely Ruiz González<sup>2</sup>; Johannes Tünnerhoff<sup>3</sup>; Ulf Ziemann<sup>3</sup>; Yaimeé Vázquez Mojena<sup>1</sup>

**Colaboradores:** Jacqueline Medrano Montero, Arnoy Peña Acosta, Nalia Canales Ochoa, Yanetza González Zaldivar, Georg Auburger

**Filiación:** <sup>1</sup>Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias (CIRAH), Holguín, Cuba. <sup>2</sup>Universidad Central de Las Villas Marta Abreu (UCLV), Villa Clara. <sup>3</sup>Universidad de Tübingen, Alemania

### RESUMEN

#### Palabras clave

*ataxia espinocerebelosa tipo 2; alteraciones prodrómicas; sistema corticoespinal; intervención temprana*

La ataxia SCA2 es un serio problema de salud para Cuba, razón por la cual se prioriza su estudio desde estadios tempranos. Con el objetivo de caracterizar las alteraciones funcionales del tracto corticoespinal en estadio prodrómico de la enfermedad se llevó a cabo una línea de investigación basada en el desarrollo de estudios de estimulación magnética transcraneal (EMT) y coherencia corticomuscular e intermuscular en portadores preclínicos de la mutación y sujetos controles. Se ejecutaron 2 estudios transversales y uno longitudinal. Los principales resultados reflejaron la afectación temprana del tracto corticoespinal en la SCA2 dada por el incremento de los umbrales motores, el tiempo de conducción central y el período de silencio cortical en los estudios de EMT, así como la reducción significativa de la coherencia corticomuscular e intermuscular. La mayor parte de estas alteraciones estuvieron significativamente influenciadas por el tamaño de la mutación y por el tiempo previo a la manifestación de la enfermedad. El estudio longitudinal de EMT reflejó el carácter progresivo de algunas de estas alteraciones. En conclusiones, el estudio demostró por primera vez la alteración funcional del tracto corticoespinal el estadio prodrómico de la SCA2 y permitió identificar biomarcadores útiles para el diagnóstico, la comprensión fisiopatológica y la evaluación de ensayos clínicos de intervención temprana. La presente propuesta está respaldada por 6 artículos científicos en revistas de alto impacto y 29 citas. Sus resultados se han presentado en 6 eventos, tres de ellos internacionales, y contribuyeron a la formación posdoctoral del autor principal. Dichos resultados se obtuvieron en colaboración con importantes universidades alemanas y permitieron la transferencia de tecnología para nuestra institución.

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una de las formas más severas de ataxias cerebelosas autosómica dominante. Es causada por la expansión del número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen *ATXN2*, lo que se traduce en el incremento del tracto poliglutamínico de la proteína ataxina 2 y la consecuente degeneración de diversas poblaciones neuronales. La SCA2 se caracteriza por un síndrome cerebeloso acompañado de enlentecimiento sacádico, neuropatía periférica y otras manifestaciones. La enfermedad constituye un serio problema de salud en Cuba debido a la existencia de la mayor población de sujetos afectados a nivel mundial, con mayor predominio en Holguín (183 casos por 100 000 habitantes).<sup>1</sup>

En los últimos años, se han dedicado múltiples esfuerzos a la caracterización del estadio prodrómico de la enfermedad, dada la importancia que tiene el conocimiento de los síntomas y signos tempranos de la enfermedad y su fisiopatología para el diseño y ejecución de estrategias de intervención temprana. Estas se presume sean más efectivas en etapas tempranas debido a que durante el estadio prodrómico los efectos de la mutación y el grado de neurodegeneración son aún incipientes.<sup>2</sup>

Entre las manifestaciones prodrómicas más frecuentes en la SCA2 aparece la hiperreflexia osteotendinosa, la que se presenta entre un 30 y un 45 % de los portadores preclínicos como resultado de la alteración temprana del tracto corticoespinal<sup>2</sup>. Sin embargo, la ausencia de estudios neurofisiológicos que evalúen el estado funcional de este sistema motor ha limitado la caracterización de estos signos tempranos, su detección, progresión y la comprensión de sus principales determinantes, así como la identificación de biomarcadores objetivos.

Para dar respuesta a este problema científico, desarrollamos una línea de investigación conformada por 3 trabajos cuya finalidad fue evaluar el estado funcional del tracto corticoespinal en estadio prodrómico de la SCA2 mediante estudios de estimulación magnética transcraneal y estudios de coherencia corticomuscular e intermuscular. Ambas técnicas neurofisiológicas, son de carácter no invasivo y ofrecen parámetros cuantitativos objetivos que favorecen el diagnóstico de múltiples enfermedades neurodegenerativas<sup>3,4</sup>. Seguidamente se presentan los principales resultados de estas investigaciones.

## **Evaluación funcional del tracto corticoespinal en estadio prodrómico de la SCA2: estudio transversal de estimulación magnética transcraneal**

En esta investigación se evaluaron 37 portadores preclínicos de la mutación SCA2 y sus respectivos controles sanos.

Todos fueron sometidos a una exhaustiva evaluación neurológica, la cuantificación de signos cerebelosos y no cerebelosos mediante las escalas SARA<sup>5</sup> e INAS<sup>6</sup>, respectivamente, así como a la evaluación de los potenciales evocados motores de los músculos abductor corto del pulgar (ACP) y tibial anterior (TA) derechos, obtenidos mediante estimulación magnética transcraneal (EMT)<sup>7</sup>.

Las comparaciones de medias reflejaron un incremento significativo del umbral motor en los portadores preclínicos en ambos músculos estudiados. Este resultado sugiere una reducción temprana de la excitabilidad cortical en la SCA2, lo que pudiera estar relacionado con la degeneración de la corteza motora. Aunque no existen evidencias neuropatológicas de este fenómeno en estadio prodrómico, un estudio *post mortem* en un paciente que falleció de cáncer 3 años después de ser diagnosticado de la ataxia, reveló una pérdida importante de neuronas piramidales de Betz en la corteza motora primaria<sup>8</sup>. Otra explicación al incremento de los umbrales motores se basa en la degeneración temprana de las neuronas de Purkinje del cerebelo, lo que produce la desinhibición del núcleo dentado y la facilitación de interneuronas inhibitorias corticales. Los portadores preclínicos mostraron una prolongación marcada del tiempo de conducción central (TCC) hacia ambos músculos, pero el tiempo de conducción periférico fue normal. Esto sugiere la degeneración o la desmielinización de las fibras rápidas del tracto corticoespinal. Además, los portadores preclínicos mostraron un incremento significativo del periodo de silencio cortical en ambos músculos, lo que resulta de la propia reducción de la excitabilidad cortical.

Las comparaciones de media de los parámetros de la EMT entre los portadores preclínicos con y sin signos piramidales no arrojaron diferencias significativas. Dichos hallazgos sugieren que los parámetros de la EMT son anormales incluso en aquellos individuos sin signos clínicos de afectación de tracto corticoespinal y por tanto le confieren elevado valor diagnóstico a la EMT e identifica nuevos biomarcadores subclínicos del deterioro del sistema piramidal.

Los análisis de correlación revelaron que el TCC hacia el músculo TA está significativamente influenciado por el tamaño de la mutación y por el tiempo previo a la manifestación de la enfermedad. Lo anterior le confiere un papel significativo a la expansión poliglutamínica de la ataxina 2 en la disfunción del tracto corticoespinal durante el estadio prodrómico de la SCA2. A su vez, se ofrecen evidencias sobre la naturaleza progresiva de esta alteración e identifica este parámetro de EMT como un importante biomarcador preclínico.

En conclusiones, se trata de una investigación única de su tipo a nivel internacional, que provee evidencias electrofisiológicas de la afectación del tracto corticoespinal en la SCA2

prodrómica y del rol patogénico que ejerce la expansión poliglutamínica en la ataxina 2 sobre este sistema funcional. Con la misma, se identificaron nuevos biomarcadores preclínicos de elevado valor diagnóstico y con potencialidades para la evaluación de terapias tempranas.

## **Evaluación de la progresión de las alteraciones del tracto corticoespinal en estadio prodrómico de la SCA2: estudio longitudinal de estimulación magnética transcraneal**

La presente investigación consistió en un estudio longitudinal de 2 años de duración, en el que se estudiaron 33 de los 37 portadores preclínicos de la mutación, incluidos en la investigación transversal, y sus respectivos controles sanos. Todos fueron sometidos a dos evaluaciones (basal y final [2 años]) en las que se les practicaron las mismas pruebas del estudio transversal<sup>7</sup>.

Durante el periodo de seguimiento 12 de los 33 casos fueron diagnosticados clínicamente con la enfermedad. En consecuencia, la puntuación de la escala SARA aumentó significativamente, no así el INAS. En el estudio basal, 14 (42,2 %) casos mostraron manifestaciones clínicas piramidales, mientras que a los dos años estas solo se observaron en 11 (33 %). Esto indica que el examen clínico no es suficiente para evaluar los patrones de progresión de las alteraciones del tracto corticoespinal y por ende se requiere de la EMT.

En los sujetos preclínicos se observó una prolongación significativa de los umbrales motores con el paso del tiempo, en comparación con los controles. Igualmente, el TCC hacia el músculo TA se prolongó significativamente en los portadores preclínicos. Estos resultados evidencian el carácter progresivo de las alteraciones del tracto corticoespinal y sugieren la degeneración progresiva del tracto corticoespinal.

Adicionalmente, el TCC hacia el músculo TA mostró una correlación negativa con el tiempo previo a la manifestación de la enfermedad y una correlación positiva con el tamaño de la mutación, lo que sugiere la ocurrencia de mecanismos neurotóxicos específicos que están directamente relacionados con la expansión poliglutamínica y cuyos efectos se acrecientan en la medida que se acerca el debut de la enfermedad. Finalmente, los parámetros de la EMT no diferenciaron a los portadores que se mantuvieron en estadio prodrómico de los que comenzaron con la enfermedad ni a los que presentaron signos clínicos piramidales de quienes no los presentaron. Estos resultados, le confieren un elevado valor diagnóstico a la EMT en estadio prodrómico de la SCA2 dada su capacidad de detectar alteraciones aun en ausencia de manifestaciones clínicas.

Concluyendo, la presente investigación resalta por su carácter novedoso, ya que no existen reportes previos de estudios con diseños similares en las ataxias hereditarias. Con esta demostramos el marcado carácter progresivo de las alteraciones de tracto corticoespinal en estadio prodrómico de la SCA2 e identificamos nuevos biomarcadores electrofisiológicos objetivos, útiles para evaluar la progresión de las manifestaciones piramidales clínicas y subclínicas, comprender la dinámica de cambios neurodegenerativos tempranos en la SCA2 y proveer herramientas valiosas para la evaluación de alternativas terapéuticas.

## **Estudio de la coherencia corticomuscular e intermuscular en estadio prodrómico de la SCA2**

Los estudios de coherencia corticomuscular e intermuscular representan herramientas útiles para estudiar la integridad de la vía corticoespinal. Estos consisten en el análisis de la actividad rítmica oscilatoria que se genera a nivel de la corteza motora durante la ejecución de una tarea motora. Esta actividad está sincronizada entre la corteza y los músculos contralaterales en el rango de frecuencias de la banda beta (15-30 Hz)<sup>4</sup>.

En este trabajo se evaluó la coherencia corticomuscular e intermuscular en 16 portadores preclínicos de la mutación SCA2 y dos grupos controles, uno formado por 19 enfermos y 24 sujetos sanos, respetivamente. A todos se les aplicó un examen neurológico, la escalas SARA e INAS y los estudios de coherencia<sup>9</sup>.

Los portadores preclínicos mostraron una reducción significativa de la coherencia corticomuscular entre la derivación electroencefalográfica FC3 y los músculos: primer interóseo dorsal (IOD) y flexor superficial de los dedos (FSD), en comparación con los controles. Similarmente, la coherencia entre la derivaciones Cz y Cz' con el TA, fueron significativamente menores a la de los controles. En el caso de los enfermos, se comportaron similarmente a los portadores preclínicos, lo que refleja que las alteraciones de la coherencia corticomuscular aparecen tempranamente en el curso evolutivo de la enfermedad, aunque su progresión no parece ser tan notable, al menos entre el estadio prodrómico y los estadios ligeros-moderados de la SCA2.

En el caso de la coherencia intermuscular, los portadores preclínicos y enfermos mostraron valores significativamente inferiores a los controles para la pareja de músculos TA-extensor corto de los dedos (ECD). A diferencia de la coherencia corticomuscular, en este caso se observaron diferencias significativas entre los portadores y los enfermos, evidenciándose el carácter progresivo de estas alteraciones. En el grupo

de sujetos preclínicos se observó una correlación significativa entre las variables CP3-IOD y FSD-IOD con el tiempo previo al inicio de la ataxia. En el grupo de enfermos se observó una correlación inversa entre el tamaño de la mutación y las coherencias FC3-IOD, CP3-IOD y Cz-TA. Además, en este grupo se obtuvieron correlaciones directas entre las coherencias CP3-IOD y Cz-gemelo medial (GNM) con la edad de inicio de la enfermedad, así como una correlación inversa entre la coherencia CP3-FSD y la puntuación de la escala SARA. Estos resultados indican que la disminución de la coherencia corticomuscular e intermuscular están directamente influenciados por la expansión poliglutámica y en estrecha relación con la progresión de la enfermedad desde estadios tempranos.

En conclusiones, este estudio demostró la factibilidad de los estudios de coherencia para evaluar el estado funcional del tracto corticoespinal en estadio prodrómico de la SCA2, lo que provee biomarcadores preclínicos y de daño molecular útiles en el estudio de la enfermedad desde estadios tempranos.

## Conclusiones generales

El presente trabajo demostró la alteración temprana del sistema corticoespinal, con disminución de la excitabilidad de las motoneuronas corticales y espinales en los sujetos preclínicos de la SCA2 y por tanto, la pérdida del control supra-segmentario sobre los músculos. Dichas alteraciones están fuertemente influenciadas por la neurotoxicidad de la ataxina 2 mutada y su cuantificación mediante EMT y estudios de coherencia permite identificar biomarcadores tempranos útiles para el diagnóstico, la comprensión fisiopatológica y la evaluación de futuros ensayos clínicos de intervención temprana.

## Referencias bibliográficas

1. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Fernández-Ruiz J. Spinocerebellar Ataxia Type 2: Clinicogenetic Aspects, Mechanistic Insights, and Management Approaches. *Front Neurol* 2017;11:472.
2. Velázquez-Pérez L, et al. Prodromal spinocerebellar ataxia type 2: Prospects for early interventions and ethical challenges. *Mov-Disord* 2017;32:708-718
3. Ziemann U. Thirty years of transcranial magnetic stimulation: where do we stand? *Exp Brain Res* 2017;235:973-84.
4. Fisher KM et al. Beta-band intermuscular coherence: a novel biomarker of upper motor neuron dysfunction in motor neuron disease. *Brain* 2012;135, 2849-2864.
5. Schmitz-Hübsch T, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008; 71: 982-9.
6. Schmitz-Hübsch T, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006; 66: 1717-20.
7. Velazquez-Perez L, et al. Abnormal corticospinal tract function and motor cortex excitability in non-ataxic SCA2 mutation carriers: a TMS study. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2713-9.
8. Hoche F, et al. Spinocerebellar ataxia type 2: identification of early brain degeneration in one monozygous twin in the initial disease stage. *Cerebellum* 2011;10(2):245-253.
9. Velázquez-Pérez L, et al. Early corticospinal tract damage in prodromal SCA2 revealed by EEG-EMG and EMG-EMG coherence. *Clin Neurophysiol.* 2017;128:2493-2502.

## AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

**Dr. Cs. Luis Velázquez Pérez.** *Presidente de la ACC, Académico Titular, Profesor e Investigador Titular. Calle M 260 entre 19 y 21, Vedado, Plaza de la Revolución, La Habana. Correo electrónico: velazq63@gmail.com*