
Ataxia espinocerebelosa tipo 2

Jesús Martínez Guerrero¹ Dr. Jorge Paz Gutiérrez² Selene Berenice Vega Gaxiola³

^{1,2,3}Departamento de Radiología del Hospital Regional Valentín Gómez Farías. Zapopan. Av. de las Américas #203 Col. El Capullo. 45100. Zapopan; Jalisco.

Resumen

Ataxia es una alteración de coordinación motora, son enfermedades neurodegenerativas afectan diversos sistemas neuronales, preferentemente al cerebelo y sus vías. Se debe a disfunción del cerebelo o de distintas vías, (cerebro cerebelosa, vestíbulo cerebelosa y espino cerebelosa). Se clasifica con criterios clínicos y genéticos, siendo la neuroimagen apoyo pero con escasos en estudios con metodología cuantificada. Clasificamos las ataxias en adquiridas o hereditarias, pueden dividirse en dominantes y recesivas. Las transmitidas por herencia dominante destacan las ataxia espinocerebelosas (SCA.spino cerebellar ataxia), las que la degeneración cerebelosa se debe a una alteración genética por expansión repetida principalmente del trinucleotido CAG. Esta patología es degenerativa y se caracteriza principalmente por ataxia cerebelosa, incoordinación de los movimientos y alteraciones de actividades superiores como aprendizaje y memoria.

Describimos una SCA tipo 2, diagnosticada en mujer adulto, ofreciendo descripción detallada de las principales características epidemiológicas, clínicas, genéticas y hallazgos neuroradiológicos.

Palabras clave: ataxia espinocerebelosa, enfermedades neurodegenerativas, cerebelo.

Aceptado: 7 septiembre 2015

Spinocerebellar ataxia type 2

Abstract

Ataxia is a disorder of coordination, are neurodegenerative diseases affect various neural systems, preferably the cerebellum and its tracks. It is due to dysfunction of the cerebellum or different routes, (cerebellar brain, cerebellum and cerebellar lobby hawthorn) .It ranks with clinical and genetic criteria, with the support but with scarcity neuroimaging studies with quantified methodology. Classify in acquired or hereditary ataxias, can be divided into dominant and recessive. The transmitted by dominant inheritance include spinocerebellar ataxia (SCA.SPINO CEREBELLAR ataxia), which cerebellar degeneration is caused by a genetic disorder mainly by expansion of trinucleotide repeat CAG. This condition is degenerative and is mainly characterized by cerebellar ataxia, incoordination of movements and changes in senior activities such as learning and memory. We describe a SCA type 2 diagnosed adult woman, offering detailed description of the main epidemiological, clinical, genetic and neuroradiological findings.

Key words: spinocerebellar ataxia, diseases, neurodegenerative, cerebellar

Introducción

Ataxias espinocerebelosas (SCA, del inglés spinocerebellar ataxias) son trastornos neurodegenerativos se caracterizan por su heterogeneidad clínica, genética y neuropatológica¹. Sus características clínicas distintivas incluyen ataxia de la marcha, disartria cerebelosa, disimetría, disdiadocinesia y temblor postural. Las manifestaciones extracerebelosas son trastornos cognitivos, signos piramidales y extrapiramidales, oftalmoplejia, neuropatía periférica y los trastornos del sueño y disautonómicos^{2,3}. Las ataxias que presentan un patrón de herencia autosómica dominante (ADCA, del inglés autosomal dominant cerebellar ataxias) se clasificaron según Harding en tres grupos de ataxias con base en sus características clínicas: congénitas, inicio temprano con herencia predominantemente recesiva y tardías de herencia autosómica dominante. Estas últimas se agruparon en tres categorías: los que manifestaban signos cerebelosos y de otros sistemas (ADCA1), con de-

generación re- tiniana (ADCA2) y cuya afectación se circunscribía al cerebelo (ADCA3). Sin embargo, la identificación reciente del gen responsable de cada una de estas patologías ha permitido la descripción de más de 36 tipos, cuyos se denominan SCA⁴. Usualmente el número del "tipo" de "SCA" se refiere al orden en que el gen fue hallado. La mutación genética que origina la gran mayoría de las SCA consiste en la expansión anormal del trinucleótido repetido CAG. Se localiza en regiones génicas, tanto codificantes como no codificantes. Los repetidos trinucleótidos son altamente polimórficos en población humana, y en ocasiones se tornan inestables durante procesos de mitosis y/o meiosis, lo que origina expansión del número de unidades repetidas^{5, 6,7}. Existe un número de repeticiones para cada una de las diferentes SCA que representan el umbral entre el estado normal y patológico, de tal manera un incremento que rebase esta frontera origina la aparición de la sintomatología.

Epidemiología de la SCA. La edad de inicio es amplio (2 -65 años) aunque el 45% los casos la enfermedad debuta antes de los 25 años. Varios estudios han sugerido que esta variabilidad de edad de inicio no solo es atribuible al tamaño de la expansión CAG sino también a la influencia de otros factores genéticos modificadores. El principal marcador neuropatológico de la SCA2 es la atrofia olivopontocerebelosa temprana, la cual se acompaña con degeneración de las vías somatosensoriales, del tálamo, de la sustancia nigra, del puente, del lóbulo frontal, de la médula oblonga, de los nervios craneales y de los cuernos anteriores de la médula espinal. Además es notoria una palidez de la sustancia nigra del mesencéfalo, en donde se ha reportado una pérdida de neuronas de más del 70%. Desde el punto de vista neuropatológico, la SCA2 representa la forma más grave de ataxias hereditarias^{8,9,10,11,12}.

La prevalencia general de las SCA es de 5-7/100,000 habitantes¹³ sin embargo, la incidencia varía dependiendo del tipo de ataxia y de los fenómenos genéticos poblacionales que se presentan en regiones geográficas específicas. Los estudios reportados en el mundo muestran que la SCA3 es la ataxia más común con un porcentaje del 21% de los casos totales de SCA, seguida de SCA2 y SCA6 con un 15%. No obstante, se ha observado que la SCA2 es la ataxia más frecuente en la India y en Cuba^{13,14}. Actualmente, Cuba reporta la prevalencia más alta a nivel mundial, ya que se tienen identificadas más de 100 familias que agrupan a 578 enfermos con SCA2, lo que representa el 86.78% de incidencia, en relación con la incidencia de otras SCA's^{13, 15}. De manera interesante, se determinó recientemente que también la SCA2 es la ataxia más común en la población mexicana (40.4%), seguida lejanamente por los otros tipos de ataxia^{16, 17}.

Alteraciones pre-cerebelosas o tempranas de la SCA2

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran las contracturas musculares dolorosas, la hiporreflexia, los trastornos sensoriales, las alteraciones del sueño (insomnio, piernas inquietas), el

déficit cognitivo frontoejecutivo, las alteraciones disautonómicas y el enlentecimiento de las sacadas. Los estudios electrofisiológicos han confirmado la reducción de la velocidad sacádica máxima, la disminución del porcentaje de sueño REM, la neuropatía periférica sensitiva la disminución del umbral olfatorio^{18,19,20}.

El examen macroscópico del cerebelo de pacientes con SCA2 muestra atrofia y un peso reducido, mientras que el análisis microscópico revela pérdida de las neuronas de Purkinje en ambos hemisferios y en el vermis, pero fundamentalmente en la corteza del paleo y el neocerebelo. En etapas avanzadas disminuyen las neuronas de la capa granulosa, de la corteza del cerebelo y del núcleo dentado, y el proceso degenerativo se extiende hasta el flóculo cerebeloso^{9,21}. El tallo cerebral presenta disminución del volumen y del peso, y se observa además la pérdida de fibras pontinas del pedúnculo cerebeloso medio y una disminución notoria de las neuronas de la oliva inferior. La neurodegeneración afecta además el locus *coeruleus*, las motoneuronas de núcleos craneales y las motoneuronas cervicales^{8,19}. Otro hallazgo anatómopatológico notable es la degeneración de los núcleos talámicos, incluyendo los núcleos ventral anterior, ventral lateral, ventral lateral posterior y ventral medial posterior, así como el núcleo reticular y el cuerpo geniculado posterior²¹.

La médula espinal muestra desmielinización severa de los cordones posteriores y moderada en los haces espinocerebelosos dorsales^{8,9,21}. Además se observa disminución de las motoneuronas del asta anterior y de las columnas de Clarke, así como desmielinización parcial de las raíces anteriores y posteriores y de las fibras intraganglionares^{22,23}. también se presenta una disminución moderada de las neuronas sensitivas a nivel de las columnas dorsales, pero más pronunciadas en los núcleos de Goll que en los de Burdach²⁴.

Hallazgos neurorradiológicos en la degeneración espinocerebelar

La tomografía es aceptada como un procedimiento

de exploración no invasiva para las atrofas cerebelosas y del tallo cerebral²⁶.

Los hallazgos radiológicos han sido descritos, logrando identificar cambios cerebelosos que evalúan la disminución del volumen parenquimatoso tanto del cerebelo como del tallo cerebral. La atrofia cerebelosa es clasificada como leve, Moderada o severa. Leve encontramos visualmente atrofia cerebelosa con agrandamiento de las folias cerebelosas pero la fosa posterior se encuentra aun de tamaño normal.

Moderado engrandecimiento de las folias cerebelosas con incremento de la talla de la cisterna magna y cisterna cerebelosa superior. Severo alargamiento de las folias y de las cisternas con incremento de líquido alrededor de los hemisferios cerebelosos y a nivel del tallo cerebral mediante la evaluación visual del diametro de la cisterna prepontina, la forma del puente y el tamaño del cuarto ventrículo²⁷.

Satoru *et al*, realizaron controles comparativos en estas referencias, identificando los diámetros conocidos para establecer la disminución del volumen cerebeloso y del tallo cerebral (tabla 1 y 2)²⁶.

Presentación del caso

Femenino 40 años inicia padecimiento a los dos años de edad con caídas frecuentes y de 31 años presenta marcha inestable (siendo más sintomática al bajar y subir escaleras), hipersensibilidad en miembros pélvicos, dificultad para realizar movimientos finos y tareas diarias, temblor generalizado y disartria ocasional. Antecedentes importantes abuela paterna finada por enfermedad de alzheimer, seis hermanos uno portador de ataxia espinocerebelosa al igual que tío peterno que falleció a los 35 años de edad desconociéndose la causa.

Exploración física neurológica

A la exploración neurológica de ingreso a esta unidad en el 2010: nervios craneales: disfonía (secuela post quirúrgica), velo palatino descendido lado derecho, ECM derecho disminuido en fuerza. Motor: tono disminuido en miembros torácicos, fuerza disminuida lado derecho 4/5, REM incrementados en lado izquierdo, Chadock y Babinski bilateral de predominio izquierdo.

Cerebelo: disdiadococinesia de predominio del lado derecho, con ataxia truncal derecha, dismetría bilateral de predominio derecho, reflejos patelares, pendulares, con Stuart-Holmes positivo

bilateral, marcha con lateralización hacia la derecha e izquierda, con movimientos troncales correctivos no suficientes, maniobra en dos líneas anormal para lado izquierdo, maniobra talón rodilla anormal bilateral, romberg negativo.

Discusión

El objetivo de describir nuestro paciente con ataxia espinocerebelosa tipo 2 es distinguir los diferentes hallazgos neuroradiológicos útiles para valorar el grado de atrofia de las estructuras encefálicas más sensibles en las ataxias hereditarias.

El resultado de la evaluación por neuroimagen coincide con la mayoría de estudios previos realizados. Es decir, existen patrones o parámetros de neuroimagen característicos de diferentes tipos de ataxia, por ejemplo es conocida la presencia de atrofia de la medula cervical en AF la atrofia del vérmix cerebeloso y la medula cervical en la EOCA, la atrofia de la medula. El puente y el cerebelo en la ATCA 1 Y la atrofia cerebelosa en la ATCA 3 a su vez existen diverso patrones de atrofia en ILOCA

tanto del cerebelo como del tronco encefálico que guardan relación con posibles subcategorías clínicas.

En el análisis radiológico utilizamos ciertos parámetros semicuantitativos útiles para determinar de forma objetiva y reproducible la atrofia de diversas estructuras nerviosas. En este sentido, los trabajos realizados hasta el momento son muy escasos. Se destacan el trabajo cualitativo Wulenz et al, que es pionero en analizar variables objetivas en una extensa casuística de ataxias, por la fecha de realización no se tipificaban genéticamente. Otro es de Abe et al, que realizó un seguimiento longitudinal, de ataxias ideopáticas tardías, intento sentar criterios pronósticos en función de las estructuras afectadas en los estadios tempranos, y el estudio volumétrico de estructuras de la fosa posterior en ataxias hereditarias tipo SCA 1, SCA2 Y SCA 3 realizado por Klockgether et al. Lo novedoso a reseñar por nuestra parte es la medición del pedúnculo cerebeloso medio y el volumen cerebeloso demostrando disminución volumétrica y armónica entre el cerebelo y los lóbulos del encéfalo.

Conclusiones

Los datos cuantitativos pueden tener una utilidad inmediata al menos como valores de referencia para discernir anormalidades morfológicas de estructuras de la fosa posterior y la evaluación indicadores evolutivos para pronóstico deberá ser valorado con técnicas actuales y prometedoras de volumetría cortical y de sustancia blanca actualmente utilizadas pero no alcance diagnóstico de nuestro medio.

La diferenciación neuroradiológica de la SAC es difícil, las imágenes estructurales pueden ser normales durante los primeros años después del inicio de los síntomas. La correlación con

resonancia magnética entre la atrofia y los cambios en la intensidad de señal en el tallo cerebral y cerebelo pueden ayudar de forma cualitativa pero es claro que los indicadores evolutivos de la enfermedad deben realizarse con técnicas morfo métricas y con mediciones volumétricas de sustancia gris y blancas, así como evaluaciones

microestructurales, con parámetros de anisotropía y/o cálculos de coeficiente de atenuación que son las herramientas actuales que muestran correlacion imagenologica y clínica más sensibles pero que desgraciadamente no se encuentra al alcance de nuestro medio hospitalario.

REFERENCIAS

- 1.- Rojas Juan I. Ataxia espinocerebelosa 7, investigación clínica y genética en una familia Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 2007; 67:147-50.
- 2.- Álvarez Melcon Angela. Ataxias hereditarias. *REDUCA* 2009;1(1):32-41.
- 3.- Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005;4:2-6.
- 4.- Villanueva-Haba VE. Estudio de neuroimagen con análisis morfométrico de las ataxias hereditarias e idiopáticas. *Neurología* 2001;16(3).
- 5.- Ellegren H. Heterogeneous mutation processes in human microsatellite DNA sequences. *Nat Genet* 2000; 24:400-402.
- 6.- Pearson CE, Nichol-Edamura K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005; 6:729-42.
- 7.- Velázquez-Perez. Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (parte a): epidemiología y características clínicas y genéticas. *Medigraphic* 2014; 3(3).
- 8.- Gierva K, Burk K. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol* 2005; 109: 617-31.
- 9.- Rub U, Del Turco D. Extended pathoanatomical studies point to a consist affection of the thalamus in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31:127-40.
- 10.-Rub U. Consistent affection of the central somatosensory system in spinocerebellar ataxia type 2 and type 3 and its significance for clinical symptoms and rehabilitative therapy. *Brain Res Rev* 2007; 53: 235-49.
- 11.- Ying SH. Relative atrophy of the flocculus and ocular motor dysfunction in SCA2 and SCA6. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1039: 430-5.
- 12.-Hoche F. Involvement of the auditory brainstem system in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2), type 3 (SCA3), and type 7 (SCA7). *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 479-91.
- 13.-Velázquez-Pérez L. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett*, 2009; 454:157-60.
- 14.-Saleem Q, Choudhry S. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet* 2000; 106:179-87.
- 15.- Velázquez-Pérez L. Epidemiology of Cuban hereditary ataxias. *Rev Neurol* 2001; 32:606-11.
- 16.- Alonso E, Martínez-Ruano L. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord* 2007; 22: 1050-3.
- 17.- Magaña JJ. Molecular analysis of the CAG repeat among patients with type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gac Med Mex* 2008; 144: 413-8.
- 18.- Velázquez-Pérez L. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin neurophysiol* 2009;120:632-5.

- 19.- Velázquez-Pérez L. Comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2. *Cuba Cerebellum* 2011; 10 (2):184-98.
- 20.- Velázquez-Pérez L. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2014;13(5):482-9.
- 21.- Rub U. Anatomically based guidelines for systematic investigation of the central somatosensory system and their application to a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) patient. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29: 418-33.
- 22.- Velázquez-Pérez L. Pregresion markers of spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. *J Neurol Sci* 2010;290: 22-6.
- 23.- Huynh DP. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer´s disease and spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 1999;45:232-41.
- 24.- Sánchez-Cruz G. Dysautonomic features in patients with Cuban type 2 spinocerebellar ataxia. *Rev Neurol* 2001;33:428-34.
- 25.- Keaats E. Theodore. Atlas de medidas radiológicas, séptima edición, ediciones Harcourt, editorial Mosby 2002:27-30.
- 26.- Abe S, Miyasaka K, Tashiro K, Takei H, Isu T, Tsuru M. Evaluation of the brainstem with high-resolution CT in cerebellar atrophic processes. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983;4(3):446-9.
- 27.- Koskinen Tuula, Valanne Leena, M. Ketonen Leena, Pihko Helena. *Infantile-onset spinocerebellar ataxia: MR and CT findings AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1427-33.

**Artículo sin conflicto
de interés**

©Archivos de Neurociencias