

Nueva era en las investigaciones e intervención sobre la ataxia espinocerebelosa tipo 2

New Era in Research and Intervention on Spinocerebellar Ataxia Type 2

Luis Velázquez Pérez

Doctor en Ciencias. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas Holguín y de la Academia de Ciencias de Cuba. Director del Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.

Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes son un grupo de trastornos neurodegenerativos heterogéneos clínica, patológica y genéticamente que se producen por la degeneración del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes¹. Dentro de estas, la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) o enfermedad de Machado Joseph es la más frecuente a nivel mundial, seguida por la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2).

La SCA2 es una enfermedad caracterizada clínicamente por ataxia de la marcha progresiva, disartria, dismetría, adiadococinesia, temblor de acción, neuropatía precoz y enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos horizontales. El rasgo neuropatológico distintivo es una atrofia olivopontocerebelosa precoz acompañada de degeneración de las vías somatosensoriales, tálamo, sustancia nigra y los cuernos anteriores de la médula espinal²⁻⁴.

La mutación subyacente es una expansión inestable del dominio poliglutamínico dentro del contenido de la proteína ataxina-2, la cual es una proteína citoplasmática que se encuentra en varios tejidos corporales y poblaciones neuronales con una función aún no identificada completamente. En la SCA2, el tamaño de la expansión poliglutamínica tiene una fuerte influencia sobre la edad de inicio y la severidad de la enfermedad. La modulación de ambos, inicio y

progresión de la enfermedad, por factores modificadores o terapias experimentales está bajo una intensa investigación ⁵⁻⁷.

En Cuba, existen alrededor de 600 pacientes y 8 000 familiares en riesgo de desarrollar la enfermedad. La prevalencia es de 43 casos por 100 000 habitantes en la provincia de Holguín, que alcanzan los 142 casos por 100 mil habitantes en el municipio de Báguanos. Cada año, se diagnostican alrededor de 30 nuevos casos y mueren 25 enfermos. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad se mantiene estable durante casi 40 años, posiblemente relacionado con las llamadas mutaciones de novo ^{2,3}.

Desafortunadamente, aún no existe un tratamiento curativo de esta enfermedad, a pesar del desarrollo de importantes investigaciones en este sentido, fundamentalmente varios ensayos clínicos. En el caso de la SCA2, se demuestra la existencia de alteraciones multisistémicas y una progresión muy acelerada todo lo cual se relaciona con un proceso neurodegenerativo temprano que determina la aplicación de terapia con rehabilitación física, solo en estadios iniciales.

Estos eventos motivan el desarrollo de investigaciones (en los últimos años) no solo en los enfermos, sino también en los descendientes con riesgo de enfermar portadores de la mutación, con el propósito de identificar alteraciones tempranas previas a la aparición de las manifestaciones típicas que definen el inicio de la enfermedad.

La existencia de investigaciones relacionadas con estadios previos a la enfermedad proviene de estudios de la enfermedad de Parkinson. En esta se identifican múltiples desórdenes que se anteceden de los síntomas motores típicos, en estrecha asociación con los patrones anatómicos específicos tales como la formación de cuerpos de Lewy ⁸.

Cuba fue el primer país en realizar estudios en las fases tempranas de la SCA2, que marcan el inicio de una nueva era en las investigaciones de esta enfermedad, lo que permite conocer de la secuencia de alteraciones y la progresión de los pacientes, en diferentes momentos previos a la ataxia.

Por otra parte, es posible identificar un grupo de marcadores preclínicos, que se pueden emplear en la evaluación de ensayos clínicos desde estos estadios previos a los trastornos de la coordinación. Además, facilitaría el desarrollo de estudios para evaluar la predisposición genética de la mutación en descendientes en riesgo desde estadios muy tempranos.

Este enfoque, que facilita una mejor comprensión fisiopatológica de la SCA2, abre una nueva era en las investigaciones de esta enfermedad, así como, la identificación y descripción de estadios evolutivos, uno de ellos denominado prodrómico, el que antecede a la enfermedad en unos 15 o 20 años. Los resultados fundamentales provienen de un grupo de investigaciones que datan desde los años 90.

Sin embargo, las últimas dos publicaciones realizadas en las revistas *The Cerebellum* y *The Lancet Neurology*, permiten resumir estos resultados y su impacto^{9, 10}. La primera incluye las principales características clínicas neurológicas, tanto somáticas como autonómicas, las disfunciones cognitivas y los principales hallazgos imagenológicos, mientras, en la segunda se exponen los resultados de cómo progresan estas alteraciones clínicas durante un periodo de más de 25 años de seguimiento clínico y electrofisiológico.

Por la importancia de este estudio se realizó una editorial por parte del Jefe de la Red EUROSCA, que agrupa a los científicos más importantes de Europa que se dedican al estudio de las ataxias espinocerebelosas, que resaltan el valor científico y el impacto de estos noveles hallazgos en las futuras investigaciones en las ataxias espinocerebelosas¹¹. A continuación se muestran algunas de las principales características de este estadio prodrómico de la SCA2.

Manifestaciones clínicas: entre estas, las más frecuentes son las contracturas musculares dolorosas (81,08%), tanto en vigilia como en el sueño, síntomas sensoriales (62,16%), hiperreflexia (43,24%), insomnio, anormalidades de la estabilidad postural, alteraciones oculomotoras en el 21,62% de los casos, tales como enlentecimiento de los movimientos sacádicos horizontales y el nistagmo horizontal.

De la misma manera, son detectadas varias alteraciones del sistema nervioso autonómico, tales como polaquiuria, nicturia, constipación, y síntomas incipientes de disfagia. Además de otras relacionadas con el sistema cardiovascular^{8,9}.

Disfunción cognitiva: fundamentalmente la presencia de disfunciones ejecutivas tempranas, afectación de la memoria visual, la reducción del control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva, así como, la alteración de la fluencia verbal. Además, la ejecución deficiente de estas pruebas neuropsicológicas sugiere un déficit temprano de la memoria de trabajo y la atención sostenida en SCA2, dos funciones importantes que intervienen en el almacenamiento temporal y el procesamiento de la información necesaria para la realización de tareas cognitivas complejas⁹.

Alteraciones neurofisiológicas: dentro de estas, las más importantes son la caída de amplitud de los potenciales sensitivos expresión de una neuropatía sensitiva de tipo axonal, enlentecimiento en la conducción de las vías aferentes fundamentalmente del sistema dorsal lemniscal, según los potenciales evocados somatosensoriales. El enlentecimiento de la velocidad sacádica máxima es el principal marcador en los sujetos con alteraciones preclínicas y sus alteraciones aparecen unos 15 años previos a la ataxia de la marcha. De la misma manera, las alteraciones del sueño REM y de la vía motora, según los estudios de polisomnografía y estimulación magnética transcraneal, respectivamente aparecen muy precozmente en estos sujetos ^{9,10}.

Resonancia magnética transcraneal: las principales alteraciones imagenológicas demuestran una atrofia del sistema ponto-cerebeloso, así como, la atrofia del vermis cerebeloso. Este último asociado con las alteraciones motoras ligeras. Este hallazgo no se había reportado previamente y constituye un biomarcador importante para la evaluación de la degeneración cerebelosa ⁹.

La definición de un nuevo estadio previo a la aparición de los trastornos de la coordinación de la SCA2, al cual se llama: fase prodrómica de la SCA2, representa una contribución de significativa importancia para las investigaciones, no solo de la SCA2, sino de las otras ataxias espinocerebelosas y también dentro del campo de las neurociencias.

Sin dudas, implica el cambio de paradigmas establecidos en cuanto al inicio de la enfermedad, porque a pesar de que estas alteraciones precoces son en su mayoría manifestaciones inespecíficas del sistema nervioso, evidencian que la proteína mutada está produciendo alteraciones degenerativas muy tempranamente, unos 15 o 20 años previos al inicio de la enfermedad.

Por un lado, es importante desde el punto de vista fisiopatológico y para la comprensión de los mecanismos de degeneración iniciales, y por otro constituye un aporte esencial para el desarrollo de estrategias de intervención en esta etapa de la evolución de la SCA2. Las alteraciones imagenológicas del cerebelo en ausencia de un síndrome cerebeloso es expresión de la existencia de una serie de mecanismos de neuroplasticidad que entran en función muy tempranamente.

Estas potencialidades deben utilizarse en las estrategias de intervención por lo que este es el estadio más importante para el desarrollo de ensayos clínicos controlados y de alguna manera detener la progresión de la degeneración del sistema nervioso.

Estas evidencias científicas, provienen del desarrollo de varias investigaciones de más de 20 años por parte de nuestro equipo de trabajo y son reconocidas por la comunidad científica como un

aporte importante, proveniente de la población más numerosa de enfermos y portadores asintomáticos a nivel mundial, no superado por ninguna otra región en el mundo. Posiblemente la ausencia de resultados favorables en los ensayos clínicos desarrollados en los enfermos se relacione al desconocimiento que existía de este estadio.

Corresponde a partir de este momento el inicio de programas de intervención, tales como ensayos clínicos, el empleo precoz de la rehabilitación, el desarrollo de estrategias terapéuticas a partir de la terapia génica que pueden de alguna manera modificar la progresión y la severidad de esta enfermedad. Se abren así nuevas expectativas y líneas de desarrollo en el campo de las ataxias espinocerebelosas, donde el grupo de investigadores cubanos es el pionero a nivel internacional en las investigaciones clínicas, neurofisiológicas e imagenológicas en estadios preclínicos en relación con las ataxias espinocerebelosas en general y de la SCA2 en particular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol*. 1993[citado 15 ene 2014]; 61: 1–14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8421960>
2. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, García Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz Mariño T, Laffita Mesa JM. A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. *Cerebellum*. 2011[citado 23 nov 2015]; 10(2): 184-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21399888>
3. Velázquez Pérez L, Cruz GS, Santos Falcon N, Almaguer Mederos LE, Escalona Batallan K, Rodríguez Labrada R, *et al*. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett*. 2009[citado 23 nov 2015]; 454(2): 157-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429075>
4. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol*. 1999[citado 23 nov 2015]; 97(3): 306-10. Disponible en : <http://link.springer.com/article/10.1007/s004010050989>
5. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM *et al*. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet*. 1996[citado 20 nov 2015]; 14(3): 285-291. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896557>

6. Pulst MS, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet.* 1996 [citado 20 nov 2015]; 14(3):269-276. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moderate+expansion+of+a+normally+biallelic+trinucleotide+repeat+in+spinocerebellar+ataxia+type+2>
7. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H *et al.* Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996 [citado 15 oct 2015]; 14(3):277-284. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Identification+of+the+spinocerebellar+ataxia+type+2+gene+using+a+direct+identification+of+repeat+expansion+and+cloning+technique%2C+DIRECT>
8. Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir JY. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Brain.* 2012 [citado 20 oct 2015]; 135(6): 1860-70. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=How+does+parkinsonism+start%3F+Prodromal+parkinsonism+motor+changes+in+idiopathic+REM+sleep+behavior+disorder>
9. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Cruz Rivas EM, Fernández Ruiz J, Vaca Palomares I, Lilia Campins J *.et al.* Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum.* 2014 [citado 20 oct 2015]; 13(5):568-579. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comprehensive+study+of+early+features+in+spinocerebellar+ataxia+2%3A+delineating+the+prodromal+stage+of+the+disease>
10. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Canales Ochoa N, Montero JM, Sánchez Cruz G, Aguilera Rodríguez R *.et al.* Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2014 [citado 20 nov 2015]; 13(5):482-489. Disponible en :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Progression+of+early+features+of+spinocerebellar+ataxia+type+2+in+individuals+at+risk%3A+a+longitudinal+study>
11. Klockgether T. Spinocerebellar ataxia type 2: progression before diagnosis. *Lancet Neurol.* 2014 [citado 20 nov 2015]; 13(5):445-446. Disponible en:
<http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422%2814%2970044-4/abstract>

Recibido: 20 de noviembre de 2015

Aprobado: 24 de noviembre de 2015

Dr. *Luis Velázquez Pérez*. Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias.
Holguín. Cuba.

Correo Electrónico: velazq63@gmail.com