



## **Trabajo Original**

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández

### **Las Ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes. Manifestaciones clínicas .Prevalencia en el municipio de Trinidad.**

### **Spinocerebellar dominant autosomal ataxias. Clinical manifestations. Prevalencia in the municipality of Trinidad.**

**Javier Josué García Zacarías, Manuel Toledo Rodríguez, Jorge González Montesino, Raysa Llerena Castro, Yoshiro González Rodríguez, Juan Carlos García González, Miriam Pérez León, Miladis Santos Denis**

## **RESUMEN**

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes son patologías altamente invalidantes y sin tratamiento médico curativo. Su presencia ha aumentado en nuestro país llegando a constituir un problema de salud en algunas regiones. El objetivo de la investigación fue determinar el número de enfermos y posibles presintomáticos en el municipio de Trinidad. Conocer sus principales manifestaciones clínicas. Se realizó un estudio descriptivo donde se pesquisó toda la población del municipio definiendo los enfermos y sus descendientes directos. Se encontraron tres familias donde existe la enfermedad, con 6 enfermos y 23 posibles presintomáticos, para una prevalencia de 8,2 y 31,6 por 100 000 habitantes respectivamente. Clínicamente todos pertenecen al tipo 1 en la clasificación de Harding y no tienen elementos distintivos de ninguna ataxia en particular. La prevalencia de la enfermedad en Trinidad es ligeramente superior a la media nacional y sus manifestaciones clínicas no son las típicas de la ataxia cubana de Holguín.

**DeCS:** ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS / epidemiología

## **SUMMARY**

Spinocerebellar dominant autosomal ataxias are highly disabling diseases with no healing medical treatment. Their incidence has increased in our country and has become a health problem in some regions. The objective of this research was to determine the number of patients and possible presymptomatic people in the municipality of Trinidad, and to know their main clinical manifestations. A descriptive study was made in which the whole population of the municipality of Trinidad was screened, defining the patients and their direct descendants. Three families in which the disease exists were found, with 6 patients and 23 possible presymptomatic persons, for a prevalence of 8,2 and 31,6 per 100 000 inhabitants, respectively. Clinically, all belong to the type 1 in the classification of Harding and they don't have distinctive elements of any ataxia in particular. The prevalence of the disease in Trinidad is lightly higher than the national average and its clinical manifestations are not the typical of the Cuban ataxia of Holguín.

**MeSH:** SPINOCEREBELLAR ATAXIAS / epidemiolog

## INTRODUCCIÓN

El síndrome espinocerebeloso con transmisión autosómica dominante-SCA de spinocerebellar ataxia- está compuesto por diferentes patologías con gran superposición de síntomas y signos (1-3). El descubrimiento progresivo de los genes responsables de diferentes ataxias dominantes ha marcado una nueva etapa en su estudio y clasificación, permitiendo el diagnóstico molecular (4).

En Cuba se describe, desde la década del 70, un predominio de pacientes con ataxias entre la población oriental, incluso con algunos “elementos clínicos distintivos”; pero es cuando se descubre el cromosoma y gen afectados que, como enfermedad, toma entidad propia (5,6). Conocida como SCA-2, Ataxia Cubana o de Holguín, constituye un problema de salud en algunas regiones(7).

Por no contar las SCA con un tratamiento curativo, la única posibilidad de eliminar la enfermedad es impidiendo su transmisión mediante el diagnóstico prenatal (DPN) y la asesoría genética en las parejas con riesgo de tener hijos enfermos (8). Para poder hacerlo es necesario definir los presintomáticos antes de que tengan descendencia; a su vez, la fisioterapia, junto a otras medidas precoces, mejorará el pronóstico de estos pacientes.

En Trinidad conocíamos de la existencia de enfermos con ataxias hereditarias; pero nunca se había definido la magnitud del problema. Con esta investigación nuestros objetivos fueron conocer el número de enfermos con SCA en el municipio y sus descendientes directos. Además, determinar las manifestaciones clínicas más importantes en estos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODO

El municipio de Trinidad está situado al centro-sur de Cuba, pertenece a la provincia de Sancti Spíritus y tiene 72 637 habitantes (hab). La investigación abarcó la totalidad de su población y fue de tipo descriptivo. A continuación exponemos el proceder seguido.

En febrero del 2002 varios médicos especialistas recibimos un postgrado nacional sobre heredoataxias. Entre marzo y abril se efectuó un levantamiento en cada consultorio del médico de la familia (CMF) valorando, paciente por paciente, la posibilidad de padecer la enfermedad o ser un descendiente directo.

Todos los enfermos fueron entrevistados para conformar el árbol genealógico y detallar sus síntomas, apoyándonos además en otros miembros del grupo familiar para mayor exactitud de los datos, posteriormente se les realizó un examen físico completo. El resto de cada familia afectada fue interrogado y examinado en su totalidad. De residir en otra región se le pidió información a las autoridades de salud del área correspondiente.

Definimos como enfermo a la persona con síntomas y signos compatibles con un síndrome espinocerebeloso de curso progresivo, unido al antecedente de otros familiares, fundamentalmente abuelos, padres o hermanos, con igual situación (3,4). Todos los pacientes con ataxia espinocerebelosa y sin historia familiar que encontramos tenían otra etiología definida.

Clasificamos la escala de la marcha por el siguiente método:

1. Normal.
2. Ataxia muy ligera, marcha en tandem sin dificultad
3. Ataxia ligera, tandem con dificultad
4. Ataxia moderada, tandem imposible
5. Necesita apoyo externo transitorio Ej. paredes, muebles

6. Necesita apoyo externo constante Ej. andador
7. Necesita sillón de ruedas, pero con ayuda puede avanzar pequeñas distancias
8. Confinado a cama o sillón de ruedas

Como posible presintomático designamos los descendientes directos de enfermos conocidos, sean estos vivos o fallecidos, con un 50 % de riesgo para desarrollar la enfermedad. Si dentro de la familia algún miembro murió asintomático a edad temprana sus hijos son incluidos. El 100% de los pacientes y sus familiares fueron evaluados posteriormente por los profesores que dirigen el Grupo Nacional de Ataxias.

## RESULTADOS

En el municipio de Trinidad encontramos tres familias con SCA, en una de ellas existe ascendencia holguinera y familiares enfermos con SCA-2 estudiados molecularmente.

Se definieron 6 enfermos y 23 posibles presintomáticos para una prevalencia de 8,2 y 31,6 por 100 000 hab respectivamente. Todos tienen residencia urbana y predomina el sexo femenino. La edad promedio de inicio fue de 41,8 años y el tiempo de evolución hasta la actualidad es 6,5 años (ver anexo 1). El síntoma inicial en el 100% de los casos fue la ataxia de la marcha y tienen una puntuación promedio de 4,5 en esa escala, con mayor afectación a mayor tiempo de evolución.

Clínicamente todos pertenecen al grupo I de la clasificación de Harding (9), como se aprecia en el anexo II. En ningún enfermo encontramos movimientos saccádicos enlentecidos, oftalmoplejia, facie de asombro, trastorno de esfínter ni demencia.

## DISCUSIÓN

En la literatura revisada existe un predominio de estudios descriptivos en familias definidas a partir de enfermos con SCA, sobre los pesquisajes realizados entre la población de una zona o región. La prevalencia de enfermos encontrada en el municipio de Trinidad es ligeramente superior al estimado nacional promedio: 7,1 por 100 000 habitantes, también es mayor a lo referido en todas las provincias excepto Las Tunas y Holguín (5-7,10) Evidentemente, Holguín con su efecto fundador (11) es la provincia con mayor proporción de enfermos en su población: 43 por 100 000 habitantes. Municipios como Báguanos y la capital provincial alcanzan tasas de 129,2 y 71,8 respectivamente, los demás también describen una prevalencia superior a la nuestra, excepto Cueto, donde es similar.

Internacionalmente una de las mayores prevalencias descritas está en las Islas Azores, donde se describieron en 1978 más de 200 enfermos, para una proporción de 1 cada 140 habitantes (12), cifra muy superior a Cantabria; España, con una tasa de 20 enfermos por 100 000 habitantes (13). Otras investigaciones foráneas revisadas muestran cifras inferiores a las encontradas en Trinidad: en Holanda es 2,8 por 100 000 habitantes (14), solo llega a 0,31 en Escocia (15), y en un amplio estudio realizado en Colombia por Pedraza et al, no encontraron pacientes con SCA entre 38 casos diagnosticados de ataxias hereditarias (16).

En Cuba se acepta que deben existir entre 8-10 000 descendientes directos con riesgo de desarrollar la enfermedad. Trinidad muestra una prevalencia de posibles presintomáticos superior a la media nacional y a la descrita en todas las provincias excepto, de nuevo, Holguín, donde llega a 159,3 por 100 000 habitantes; allí el municipio Cacocum es el más afectado con una tasa igual a 353, que es la mayor del país (5,7).

La edad promedio de inicio de la enfermedad en Cuba es de 31 años (5), inferior en una década a la de nuestros pacientes, (ver anexo I). Aunque varios factores influyen en la edad que comienzan

los síntomas, es evidente que, el número de repeticiones del trinucleótido es muy importante (17-19), por ello consideramos que en estos enfermos debe existir un moderado aumento de ellos.

Similar a lo reportado nacionalmente (7), encontramos predominio del sexo femenino.

Al ser la enfermedad una traducción de la lesión cerebelosa y ser el cerebelo uno de los centros más importantes para la marcha y la coordinación (20,21), es lógico que la ataxia sea la manifestación inicial más común en las SCA, así nuestros resultados coinciden totalmente con el resto de datos revisados, tanto cubanos como de otras regiones y países, existiendo también total concordancia en el progresivo deterioro de la marcha según aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad (5,7,12-15).

En el síndrome ya establecido al deterioro de la marcha se le añaden otros síntomas y signos según sea la expresión clínica del órgano o sistema afectado (anexo II). Como expresamos antes, todos nuestros pacientes pertenecen al grupo I en la clasificación de Harding (9). Al compararlo con el resto de los enfermos cubanos (5,7,11), existe semejanza en la elevada frecuencia de trastornos del lenguaje, disimetría de miembros y calambres musculares. Sin embargo, tanto la toma cordonal posterior medular, la disfagia y el piramidalismo, fueron más llamativos entre los trinitarios que en el promedio nacional. Lo escaso de la muestra y el mayor tiempo de evolución de la enfermedad pueden ser la causa.

Es llamativo no haber encontrado enlentecimiento de los movimiento saccádicos oculares, presentes en el 84 % de los enfermos nacionales (5,7), y tampoco vimos la llamada "facie de asombro." La posible no pertenencia a la ataxia dominante tipo 2 lo justificaría.

Ninguno de nuestros pacientes mostró retraso mental (RM) ni demencia, este tema aún es controversial, una investigación realizada en Holguín arrojó un 6,6 % de RM y 1,3 % de demencia entre 150 pacientes con SCA 2 (22). En un análisis sobre las ataxias, Paulson y Subramony describen la demencia entre los elementos comunes de la SCA-2 y, a la vez, reconocen como frecuente, pero no patognomónico, el enlentecimiento de los movimientos sacádicos (4). Es importante destacar un estudio clínico molecular realizado en China donde la demencia era más frecuente en los SCA-2 y el piramidalismo en las SCA-3 (23), demostrando la importancia del estudio genético dada la superposición clínica. En Escocia, valorando SCA de inicio en adulto se encontró un cuadro clínico variado donde, después de los elementos cerebelosos y, antes incluso de las manifestaciones cordonales posteriores, aparecen el extrapiramidalismo y la hiperrreflexia (15)

## **CONCLUSIONES**

En el municipio estudiado existe una prevalencia de enfermos y descendientes directos de SCA superior ligeramente a la media nacional y a lo encontrado generalmente en estudios foráneos. Clínicamente destaca un síndrome cerebeloso asociado a toma cordonal posterior y espinotalámica. Ninguno de nuestros pacientes tiene manifestaciones clínicas distintivas que nos permitan incluirlos dentro de una SCA específica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. En: Victor M, Ropper A. Principios de neurología, 7ma ed. C. México: Interamericana, 2004. p 1034-1099.
2. Ataxias. En: Harrison Manual de Medicina 5ta ed. Madrid: Interamericana de España, 2002. p 873-875.
3. Berciano J, Infante J, Mateo I, Combarros O. Ataxias y paraplejias hereditarias: revisión clínico-genética. *Neurología* 2002; 17:40-51.
4. Paulson H, Subramony S. Ataxias: the whats and hows of acquired and genetic disorders. American Academy of Neurology, 55th Annual Meeting; 2003 Syllabi CD-ROM.
5. Velázquez L, Garcías R, Santos F, Paneque H, Medina H, Hechavarria P. Las ataxias hereditarias en Cuba. Aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, electrofisiológicos y de neurología cuantitativa. *Rev Neurol* 2001;32:71-76.
6. Rodríguez G. Ataxia: los enigmas de un gen. *Avances Med Cuba* 2005; 41: 4-7.
7. Velázquez L, Santos F, Garcías R, Paneque H, Hechavarria P, Epidemiología de las ataxias cubanas. *Rev Neurol* 2001; 32: 606-611.
8. Paneque H, Santos F, Tamayo C, Reinaldo A, Velázquez L, Almaguer M, Hechavarria P, et al. Ataxias espinocerebelosas tipo 2: aceptación del diagnóstico prenatal en descendientes en riesgo. *Rev Neurol* 2001; 33: 904-908.
9. Harding A. Cerebellar and spinocerebellar disorders. En: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C. *Neurology in Clinical Practice*. 2da ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996. p 1773-1792.
10. Velázquez L, Santos F, Garcías R, Paneque H, Hechavarria R. Ataxias hereditarias cubanas. *Avances Med Cub* 2001, 26.18-23.
11. Orozco D, Nodarse F, Cordobés R, Aurburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology* 1990, 40: 1369-1375.
12. Coutinho P, Andrade C. Autosomal Dominant System Degeneration in Portuguese Families of the Azores Island. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology* 1978; 28: 703-709.
13. Polo J, Calleja J, Cambarros O, Berciano J. Hereditary Ataxias and Paraplejias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991; 114:855-866.
14. Van de Warremburg B. Autosomal dominant cerebellar ataxias in the Netherlands: a national inventory. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145:962-967.
15. Koeppen A, Hans M, Shepberd D, Best P. Adult on set hereditary ataxia in Scotland. *Arch Neurol* 1997;34: 611-618.
16. Pedraza O, Prieto J, Casasbuenas O, Espinosa E. Identificación clínica de las ataxias hereditarias. Estudio de 38 casos en Colombia. *Rev Neurol* 1997; 25: 1016-1022.
17. Pulst S, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velázquez L, Figueroa P. Spinocerebellar ataxia type 2: poly Q repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain* 2005,1:1-7.
18. Hayes S, Turecki G, Brisebois k, López-Cendes J, Gaspar C, Riess O. CAG repeat in RAI1 is associated with age at onset variability in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2). *Hum Mol Genet* 2005; 9: 1753-1758.
19. Santos N, Aguiar J, Fernández J, Vázquez M, Amburger J. Diagnóstico molecular de una muestra de la población cubana con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Biotec Apli* 1999; 16: 219-222.
20. Delgado J. Estructura y función del cerebelo. *Rev Neurol* 2001; 33:635-642.
21. Cerebelo. En: Victor M, Popper A. Principios de neurología, 7ma ed. C México: Interamericana, 2004. p
22. Reynaldo D, Reynaldo R, Paneque M, Prieto L, Pérez E. Trastornos mentales en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol* 2002; 35: 818-821.
23. Tang B, Lin C, Shen L Dai H, Pan U. Frequency of SCA-1, SCA-2, SCA-3/MJD, SCA-6, SCA-7 and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese Kindreds. *Arch. Neurol* 2000,57: 540-544.

## ANEXOS

### Anexo 1

#### Datos generales de los enfermos con SCA en trinidad

Paciente	Sexo	Edad		Síntoma Inicial	Escala de la marcha
		Actual	Inicio síntomas		
1	F	54	44	A	5
2	M	51	46	A	3
3	F	48	46	A	2
4	F	40	30	A	7
5	M	62	50	A	7
6	F	37	35	A	3

A = Ataxia de la marcha

### Anexo 2

#### Manifestaciones clínicas más importantes de los enfermos.

Síntomas /signos	Pacientes						Total (n=6)	%
	1	2	3	4	5	6		
Trastornos de la marcha / ataxia	*	*	*	*	*	*	6	100
Dismetria miembros	*	*	*	*	*	*	6	100
Calambres musculares	*	*	*	*	*	-	5	83,3
Piramidalismo	*	-	-	*	*	-	3	50
Extrapiramidalismo	*	-	-	-	*	-	2	33,3
Nistagmo	-	*	*	-	*	-	3	50
Toma sensibilidad profunda	*	*	-	*	*	*	5	83,5
Toma sensibilidad superficial	*	*	-	-	-	*	3	50
ROT disminuidos	*	*	*	*	*	-	5	83,3
Temblor cinético	*	*	*	*	*	-	5	83,3
Trastornos del lenguaje	*	*	-	*	*	-	4	66,7
Romberg positivo	*	*	-	*	*	-	4	66,7
Hipotonía	*	*	-	-	*	-	3	50
Disfagia	*	*	-	-	*	-	3	50

\*Sí - No