

# Ataxia espinocerebelosa tipo 2: diagnóstico clínico y molecular de dos casos atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1

Andrea Carrera-González <sup>1</sup>, Arianne Llamas-Paneque <sup>2</sup>, Stefany Montúfar-Armendáriz <sup>1</sup>, María Recalde <sup>3</sup>  
Maribel Garzón <sup>3</sup>, Nina Tambaco <sup>4</sup>, Rosario Paredes <sup>5</sup>



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 Internacional

OPEN ACCESS

1 Ingeniera en Biotecnología. Servicio de Genética Médica, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1. Quito-Ecuador.

2 Médica Especialista en Genética Clínica. Líder encargada del Servicio de Genética Médica, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1. Quito-Ecuador.

3 Licenciada en Laboratorio Clínico. Servicio de Genética Médica, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1. Quito-Ecuador.

4 Tecnóloga Médica. Servicio de Genética Médica, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1. Quito-Ecuador.

5 Médica Genetista. Jefa del Servicio de Genética Médica, Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1. Quito-Ecuador.

**Correspondencia:** Dra. Andrea Carrera González  
**E-mail:** acarrera88@gmail.com

**Recibido:** 01 - Septiembre - 2016  
**Aceptado:** 27 - Abril - 2017

**Palabras claves:** Ataxia espinocerebelosa tipo 2, Diagnóstico molecular, Gen ATXN2, Asesoramiento genético, Reporte de caso, Ecuador.

**Forma de citar este artículo:** Carrera-González A, Llamas-Paneque A, Montúfar-Armendáriz S, Recalde M, Garzón M, Tambaco N, Paredes R. Ataxia espinocerebelosa tipo 2: diagnóstico clínico y molecular de dos casos atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1. Rev Med Vozandes 2017; 28: 39 - 44.

**Keywords:** Spinocerebellar ataxia type 2, Molecular diagnosis, ATXN2 gene, Genetic counseling, Case report, Ecuador.

## Resumen

### Contexto

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen Ataxina-2 (ATXN2), situado en la región cromosómica 12q23-24. Este es el primer reporte de diagnóstico molecular realizado en Ecuador para esta enfermedad.

### Presentación de los casos

Dos pacientes ecuatorianos de género masculino de 39 y 46 años de edad fueron remitidos al Servicio de Genética Médica del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 para identificar el tipo de ataxia espinocerebelosa presente en cada caso. Para ambos pacientes, la evaluación clínica evidenció síntomas compatibles con una SCA2, el análisis genealógico mostró un patrón de herencia autosómico dominante y el diagnóstico molecular confirmó que la ataxia espinocerebelosa presente era de tipo 2.

### Conclusión

El diagnóstico específico de las ataxias espinocerebelosas debe basarse principalmente en una correlación fenotípica- genotípica, la cual involucra evaluaciones clínicas, análisis genealógico y estudios genéticos moleculares para cada caso. La SCA2 constituye un tipo de enfermedad cuyo diagnóstico implica complejidades clínicas y genéticas, concluyendo que este proceso debe efectuarse con la inclusión del asesoramiento genético familiar, siendo el comienzo del manejo integral de esta enfermedad.

## Abstract

### Spinocerebellar ataxia type 2: clinical and molecular diagnosis of two cases treated at the Armed Forces N°1 Hospital

#### Context

Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) is a neurodegenerative disease caused by the expansion of CAG trinucleotide in exon 1 of ataxin-2 (ATXN2) gene, located at chromosome 12q23-24 region. This is the first report of molecular diagnosis for this disease in Ecuador.

#### Cases Report

Two Ecuadorian male patients of 39-year and 46-year old, were referred to the Medical Genetics Service of Armed Forces N°1 hospital to identify the type of spinocerebellar ataxia present in each case. For both patients, the clinical evaluation presented symptoms consistent with SCA2, pedigree analysis showed an autosomal dominant inheritance pattern, and molecular diagnosis confirmed that the disease was a spinocerebellar ataxia type 2.

#### Conclusion

The specific diagnosis of spinocerebellar ataxias must be based on phenotypic-genotypic correlation, which involves clinical evaluations, pedigree analysis and molecular genetic studies for each case. The SCA2 diagnosis involves clinical and genetic complexities, concluding that this process must be accomplished including the familial genetic counseling, being the beginning of integral management of this disease.

## Introducción

Ataxia es un término médico que define a un signo clínico resultante de la pérdida de coordinación en los movimientos corporales e inestabilidad en la marcha y postura. Este signo es provocado por la degeneración variable de neuronas en la corteza cerebelosa, tronco cerebral, vías espinocerebelosas y sus conexiones aferentes y eferentes<sup>[1]</sup>.

Las ataxias se clasifican en dos categorías principales: las adquiridas y las heredadas, siendo éstas últimas las más comunes y estudiadas debido a la base genética que poseen<sup>[2]</sup>. De acuerdo al patrón de herencia, las ataxias heredadas se dividen en: autosómicas recesivas y autosómicas dominantes<sup>[2]</sup>. Las ataxias autosómicas dominantes son generalmente conocidas como ataxias espinocerebelosas (SCAs, del inglés *Spinocerebellar Ataxias*) y comprenden un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios que se caracterizan por su heterogeneidad clínica, patológica y genética<sup>[1,3]</sup>.

El diagnóstico clínico de una SCA específica a menudo puede ser realizado o al menos sospechado, principalmente en familias extensas con varios individuos afectados que presentan síntomas característicos de la enfermedad<sup>[4]</sup>. En la actualidad, los avances en la tecnología molecular han permitido el desarrollo de pruebas diagnósticas para corroborar la sospecha clínica, clasificar las SCAs a nivel genético y brindar un diagnóstico pre-concepcional, prenatal y pre-sintomático<sup>[4]</sup>.

Una de las formas más comunes de SCA es la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2)<sup>[5]</sup>, la cual posee una prevalencia estimada de 1-9 por cada 100.000 individuos que varía significativamente según la zona geográfica y la etnia de la población analizada<sup>[6]</sup>. Esta enfermedad es causada por la expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen *Ataxina-2* (*ATXN2*) situado en la región cromosómica 12q23-24 y presenta una penetrancia reducida con expresividad variable<sup>[7]</sup>.

Clínicamente, la SCA2 se caracteriza por la presencia de una ataxia progresiva en la marcha, enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos que evoluciona en una oftalmoplejía, temblores posturales y cinéticos, contracturas musculares dolorosas de los miembros inferiores (mioclonos) e hiporeflexia<sup>[7]</sup>. Adicionalmente, se reportan otros síntomas como disartria, desorden del sueño y neuropatía periférica axonal de tipo sensitiva<sup>[8]</sup>.

En este manuscrito se describe el diagnóstico clínico, el análisis genealógico y el estudio genético molecular para identificar la SCA2 en dos casos clínicos atendidos en el Servicio de Genética Médica del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1 (HE-1), siendo éste el primer reporte de diagnóstico molecular para esta enfermedad realizado en Ecuador.

## Presentación de los casos

El Servicio de Neurología del HE-1 y el Área de Neurología del Hospital Quito N° 1 de la Policía Nacional del Ecuador remitieron dos casos con diagnóstico clínico de una Ataxia Espinocerebelosa

(SCA) no clasificada al Servicio de Genética Médica del HE-1, para identificar el tipo de ataxia espinocerebelosa presente en cada caso. Los pacientes fueron receptados por el Servicio de Genética Médica en los meses de febrero y abril de 2016, respectivamente. Para la realización de los estudios genéticos moleculares, los pacientes firmaron el respectivo consentimiento informado. Finalmente, con los resultados obtenidos de la evaluación clínica, análisis genealógico y estudios moleculares (**tabla 1**), se procedió al asesoramiento genético familiar de ambos casos.

### Caso clínico #1

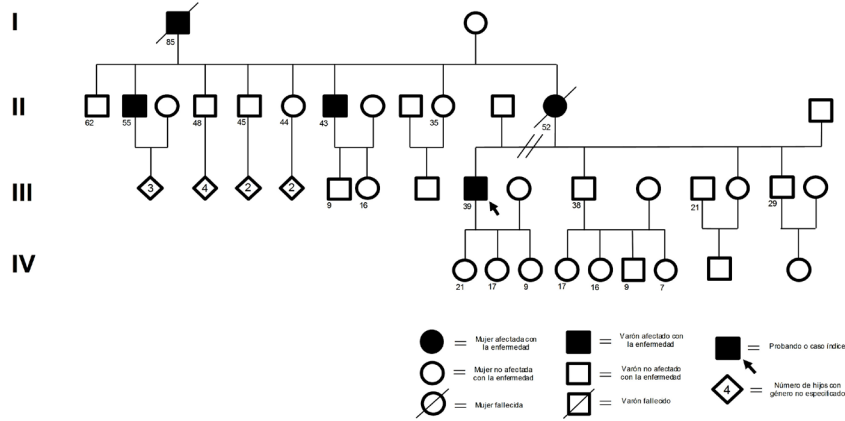
**Evaluación clínica:** Paciente ecuatoriano de género masculino, etnia mestiza y 39 años de edad, inició hace siete años con síntomas de marcha inestable, movimientos involuntarios y disartria. Progresivamente ha manifestado marcha atáxica, movimientos oculares sacádicos limitados, temblores posturales y cinéticos, contracturas musculares dolorosas (calambres), una ligera hiporeflexia y fuerza muscular conservada (**tabla 1**). Los resultados recopilados de los potenciales evocados visuales de corteza cerebral indicaron un bloqueo parcial de la vía retinocortical bilateral prequiasmática, y los evocados somatosensoriales de miembros inferiores mostraron un bloqueo parcial de conducción de la vía somestésica (sistema de las largas fibras sensitivas) bilateral, sobre la cauda equina y bajo el córtex. El paciente no contó con resultados de resonancia magnética cerebral, debido a la intensidad de los temblores posturales, lo cual le incapacitó para cumplir con los requisitos exigidos para realizarse dicho examen.

**Diagnóstico diferencial de ataxias:** El paciente no evidenció ninguna causa adquirida de la enfermedad ya sea por golpes en la cabeza, accidentes cerebrovasculares, tumor cerebral, paro cardíaco o respiratorio, enfermedades metabólicas, autoinmunes (lupus), endócrinas (hipotiroidismo), malformaciones congénitas del cerebro o cerebelo, infecciones víricas severas como meningitis, consumo o exposición a drogas y alcoholismo. Este diagnóstico direccionó a que la ataxia presente en el paciente era de causa genética.

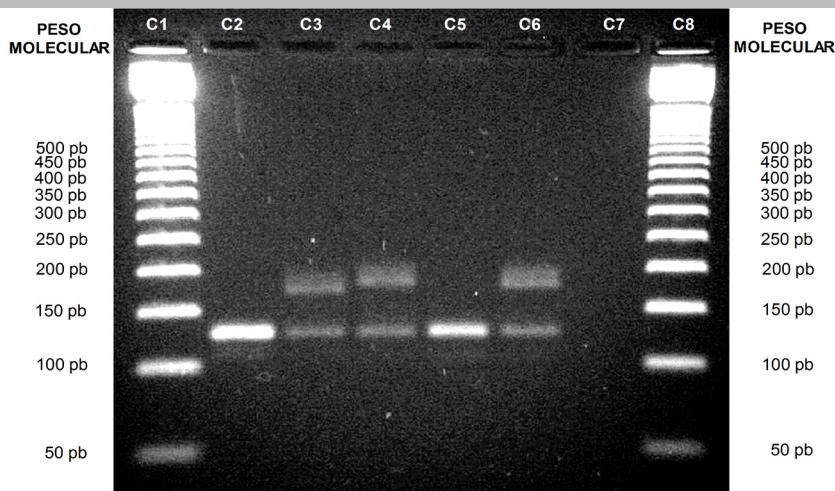
**Análisis genealógico:** Se recopiló información de cuatro generaciones donde se constató que el abuelo materno (fallecido), la madre (fallecida) y dos tíos maternos del paciente presentaron y presentan síntomas de marcha atáxica, temblores posturales y cinéticos, compatibles con una SCA de herencia autosómica dominante (**figura 1**).

**Estudios Moleculares:** Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se observó la expansión del trinucleótido CAG en uno de los alelos del paciente (**Figura 2. C4**), con un número de repeticiones de 38±1 equivalente a un rango patológico para el desarrollo de la SCA2 (**tabla 1**).

CASOS	DATOS GENERALES		EVALUACIÓN CLÍNICA	ANTECEDENTES FAMILIARES		DIAGNÓSTICO MOLECULAR		INTERPRETACIÓN	
	GÉNERO	EDAD		FAMILIARES AFECTADOS	PATRÓN DE HERENCIA	NÚMERO DE REPETICIONES CAG	GENOTIPO		
<b>Caso 1</b>	Masculino	39	32	<p><b>Inicia con:</b> marcha inestable, movimientos involuntarios y disartría. <b>Progresión con:</b> marcha atáxica, movimientos oculares sacádicos limitados, temblor postural y cinético, contracturas musculares dolorosas, ligera hiporeflexia y fuerza muscular conservada</p> <p>Asintomático</p>	<p>Madre (fallecida) Dos tíos maternos materno (fallecido)</p>	<p>Autosómico dominante</p>	<p>Alelo 1: 19 ± 1 Alelo 2: 38 ± 1</p>	<p>Portador de un alelo normal y otro alelo expandido e inestable. Posee riesgo familiar</p>	<p>Desarrollo de la enfermedad Ataxia Espinocerebelosa 2</p>
<b>Hermano del Caso 1</b>	Masculino	38	-----	Asintomático			<p>Alelos 1: 19 ± 1 Alelos 2: 19 ± 1</p>	<p>Portador de dos alelos normales y estables</p>	<p>Se descarta el diagnóstico de Ataxia Espinocerebelosa 2</p>
<b>Tío materno del Caso 1</b>	Masculino	43	30	<p><b>Inicia con:</b> marcha inestable y movimientos involuntarios. <b>Progresión con:</b> marcha atáxica, movimientos oculares sacádicos limitados, temblor postural y cinético, contracturas musculares dolorosas y disartría. Actualmente, se encuentra imposibilitado para caminar.</p>	<p>Padre (fallecido) Un hermano</p>	<p>Autosómico dominante</p>	<p>Alelo 1: 19 ± 1 Alelo 2: 37 ± 1</p>	<p>Portador de un alelo normal y otro alelo expandido e inestable. Posee riesgo familiar</p>	<p>Desarrollo de la enfermedad Ataxia Espinocerebelosa 2</p>
<b>Caso 2</b>	Masculino	46	44	<p><b>Inicio con:</b> mareo, alteración del equilibrio, incoordinación de los movimientos y disartría. <b>Progresión con:</b> marcha atáxica, oftalmoplejía, temblor postural y cinético, neuropatía periférica, atrofia muscular, disfagia, dismetría bilateral y demencia tardía</p>	<p>Madre Dos hermanos Dos tías maternas Nueve primos maternos Probablemente el abuelo materno (fallecido)</p>	<p>Autosómico dominante</p>	<p>Alelo 1: 19 ± 1 Alelo 2: 35 ± 1</p>	<p>Portador de un alelo normal y otro alelo expandido e inestable. Posee riesgo familiar</p>	<p>Desarrollo de la enfermedad Ataxia Espinocerebelosa 2</p>



**Figura 1 - Genealogía del caso clínico #1.** Paciente masculino de 39 años de edad.



**Figura 2.** Gel de agarosa LMP (*Preparative Grade for Small Fragments*) 3% (p/v). **Carril 1 y 8:** Marcador de peso molecular de 50 pb. **Carril 2:** Control de ADN Sintético Sano (19 repeticiones CAG + 3 repeticiones CAA). **Carril 3:** Control Positivo afectado (36 repeticiones CAG). **Carril 4:** Caso clínico 1. **Carril 5:** Hermano del caso clínico 1. **Carril 6:** Tío materno del caso clínico 1. **Carril 7:** Control Negativo.

**Figura 2 - Resultados reacción en cadena de la polimerasa del caso clínico #1.** Paciente masculino de 39 años de edad.

Un hermano del probando de 38 años de edad, ecuatoriano y de etnia mestiza solicitó el estudio molecular pre-sintomático de la SCA2, por ser un individuo en riesgo, del cual se obtuvo un resultado negativo para la enfermedad (**figura 2. C5**). Por otro lado, un tío materno del probando de 43 años de edad, ecuatoriano y de etnia mestiza solicitó el estudio molecular debido a la presencia de síntomas compatibles con una SCA2; (**tabla 1**). El resultado evidenció la expansión del trinucleótido CAG en uno de sus alelos (**figura 2. C6**) con un número de repeticiones de  $37 \pm 1$ , equivalente a un rango patológico para el desarrollo de la SCA2; (**tabla 1**).

**Caso clínico 2**

**Evaluación clínica:** Paciente ecuatoriano de género masculino, etnia mestiza y 46 años de edad, inició hace dos años con síntomas de mareo, alteración del equilibrio, incoordinación de los movimientos y disartria. Progresivamente ha manifestado marcha atáxica, oftalmoplejía, temblores posturales y cinéticos, neuropatía periférica, atrofia muscular, disfagia, dismetría bilateral y demencia tardía (**tabla 1**). El resultado recopilado de

la resonancia magnética simple de cráneo indicó una atrofia cerebelosa sin lesiones intracerebrales.

**Diagnóstico diferencial de ataxias:** El paciente no evidenció ninguna de las causas adquiridas de la enfermedad mencionadas anteriormente, direccionando a que la ataxia presente era de causa genética.

**Análisis genealógico:** Se recopiló información de cuatro generaciones donde se constató que el abuelo materno (fallecido), la madre, un hermano, una hermana, dos tías maternas, seis primos maternos, una prima materna y dos primos en segundo lugar maternos del paciente presentaron y presentan síntomas compatibles con una SCA de transmisión autosómica dominante; (**figura 3**).

**Estudio Molecular:** Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se observó la expansión del trinucleótido CAG en uno de los alelos del paciente (**figura 4, C4**), con un número de

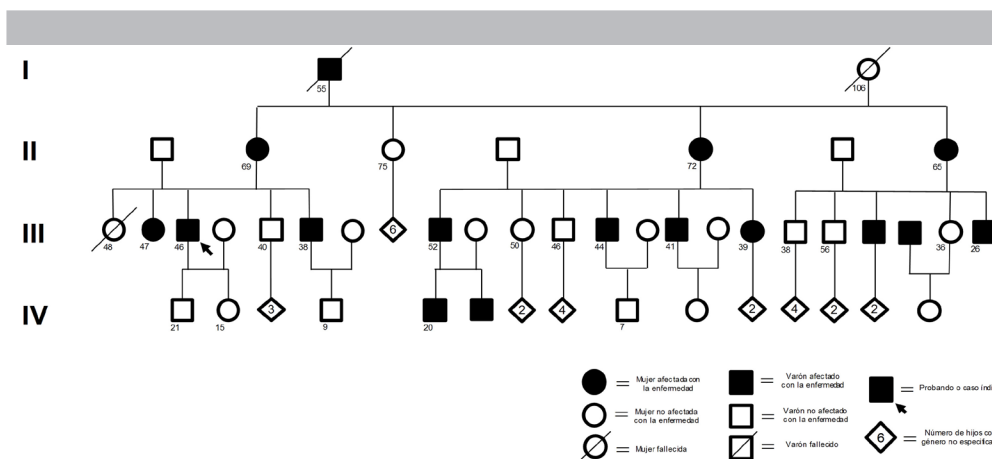


Figura 3 - Genealogía del caso clínico #2. Paciente masculino de 46 años de edad.

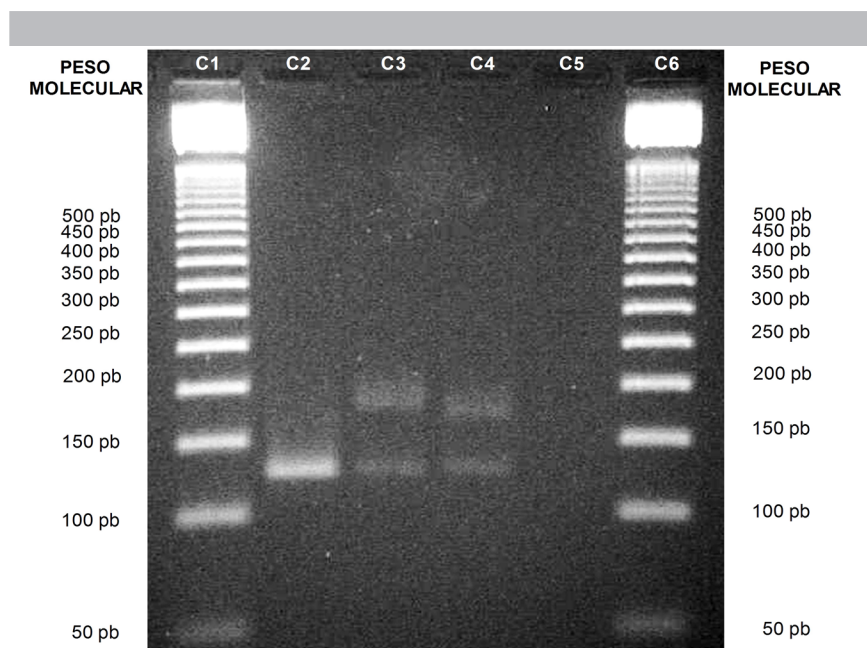


Figura 4. Gel de agarosa LMP (Preparative Grade for Small Fragments) 3% (p/v). Carril 1 y 6: Marcador de peso molecular de 50 pb. Carril 2: Control de ADN Sintético Sano (19 repeticiones CAG + 3 repeticiones CAA). Carril 3: Control Positivo afectado (38 repeticiones CAG). Carril 4: Caso clínico 2. Carril 5: Control Negativo

Figura 4 - Resultados reacción en cadena de la polimerasa del caso clínico #2. Paciente masculino de 39 años de edad.

repeticiones de  $35 \pm 1$  equivalente a un rango patológico para el desarrollo de la SCA2 (tabla 1).

## Discusión

La SCA2 generalmente presenta una edad de inicio tardío entre la tercera y cuarta década, aunque el rango reportado puede ir desde los 2 a los 65 años de edad<sup>[8]</sup>. Los casos clínicos 1 y 2 presentaron el inicio de los síntomas a los 32 y 44 años, respectivamente. Sus síntomas iniciales de marcha inestable, disartria y el entrecimiento de los movimientos sacádicos fueron semejantes a los reportados por Whaley, *et al.* (2011) para una SCA2. Con el transcurso del tiempo los dos casos

evidenciaron los síntomas diferenciales de la SCA2 detallados por Pulst (2002): oftalmoplejía, neuropatía periférica, demencia, temblores posturales y cinéticos, mioclonos (contracturas musculares), disfagia y atrofia cerebelosa. Por otro lado, la SCA2 pertenece al grupo de las ataxias autosómicas dominantes<sup>[7]</sup>, observándose este patrón de herencia en el análisis genealógico de ambas familias. Se evidenció una transmisión vertical de la enfermedad, hombres y mujeres estaban afectados por igual, y por lo menos existía un progenitor y un descendiente afectado en todas las generaciones<sup>[9]</sup>.

A pesar de estos hallazgos, el diagnóstico clínico de la SCA2 en los dos casos clínicos solo fue sospechado por los Servicios de Neurología. La confirmación de

la enfermedad fue únicamente posible con los estudios moleculares realizados, los cuales son considerados la prueba estándar para clasificar genéticamente el tipo de ataxia presente<sup>[7]</sup>.

A nivel molecular, el procedimiento para identificar la SCA2 implica amplificar el gen *ATXN2* y calcular el número de las repeticiones del trinucleótido CAG, el cual determinará si uno de los dos alelos del individuo se encuentra en el rango normal o es patogénico para el desarrollo de la enfermedad<sup>[7]</sup>. Según Sequeiros, et al. (2010) el rango normal se encuentra entre las 14 y 31 repeticiones, el rango de significancia clínica incierta o variable va desde las 32 a 34 repeticiones y el rango patogénico desde las 35 a 500 repeticiones. En los casos clínicos 1 y 2, al amplificar el gen *ATXN2* se observó la expansión del trinucleótido CAG en un alelo de cada caso con  $38 \pm 1$  y  $35 \pm 1$  repeticiones, respectivamente. De acuerdo a este resultado, se interpreta que los dos casos clínicos poseen un alelo expandido con rango patogénico, confirmando el diagnóstico clínico y genético de una SCA2.

De manera particular, dos familiares del caso clínico 1 decidieron realizarse el estudio molecular para SCA2. Uno de ellos fue el hermano, quien resultó negativo para la enfermedad. La SCA2 al ser una enfermedad autosómica dominante, presenta un riesgo de recurrencia en la descendencia del 50%<sup>[7]</sup>, lo cual explica que la enfermedad se presente en un hermano y en otro no. Por otro lado, al diagnosticar la enfermedad en un caso índice, se confirma que uno de sus progenitores posee la enfermedad. En el caso clínico 1, se sospechó que la madre era la portadora de la mutación. Según el análisis genealógico, la madre presentó síntomas compatibles con SCA2 antes de fallecer. A pesar de que el diagnóstico molecular de la madre no fue posible, se corrobora la hipótesis de la transmisión de la enfermedad por vía materna, debido a que la mutación para la SCA2 fue encontrada en un tío materno del caso clínico 1 mediante el estudio genético molecular realizado (**figura 2**).

El diagnóstico específico de las ataxias espinocerebelosas debe basarse principalmente en una correlación fenotípica-genotípica, la cual involucra evaluaciones clínicas, análisis genealógico y estudios genéticos moleculares para cada caso. La SCA2 constituye un tipo de enfermedad cuyo diagnóstico implica complejidades clínicas y genéticas, debido a su manifestación a edades tardías, el fenómeno de

anticipación genética y la ausencia de tratamientos efectivos que detengan el curso de la enfermedad<sup>[2, 3, 7]</sup>. Por tal razón, el proceso diagnóstico debe efectuarse incluyendo el asesoramiento genético familiar, siendo éste el comienzo del manejo integral de esta enfermedad.

El asesoramiento genético contempla las posibles alternativas clínicas y terapéuticas, así como información sobre opciones reproductivas para el paciente, respetando el principio ético de la autonomía del mismo<sup>[9]</sup>. El médico genetista proporciona la información suficiente sobre la enfermedad, lo que le permite al paciente comprender el tema y tomar decisiones informadas sobre su condición genética, con libertad de elección<sup>[9]</sup>.

Finalmente, se enfatiza la importancia de confirmar el diagnóstico clínico de una SCA mediante estudios moleculares, con el propósito de ofrecer al paciente un diagnóstico confiable, oportuno y definitivo del tipo de ataxia presente causante de la enfermedad.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

## Agradecimientos

Al Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1, donde se ejecutó el estudio.

## Financiamiento

Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1.

## Contribución de los autores

Los autores contribuyeron de manera equitativa en el estudio.

## Referencias

- Matilla-Dueña A, Sánchez I, Corral-Juan M, Dávalos A, Álvarez R, Latorre P. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2010; 9 (2): 148-166.
- Fernández Morales H, Vásquez Cerdas M. Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico. *Neuroeje* 2012; 25 (1): 9 - 19.
- Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005; 4 (1): 2-6.
- Sequeiros J, Seneca S, Martindale J. Consensus and controversies in best practices for molecular genetic testing of spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet* 2010; 18 (11): 1188-1195.
- Velázquez-Pérez L, Santos FN, García R, Paneque HM, Hechavarría PR. Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana. *Rev Neurol* 2001; 32 (7): 606-611.
- Orphanet: Base de datos en línea de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. "Ataxia Espinocerebelosa tipo 2". Enciclopedia de Orphanet, Mayo 2011, dirección URL: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=13773&Krankheiten=SCA2&title=SCA2&search=Disease\\_Search\\_Simple#formulaire\\_reagir](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=13773&Krankheiten=SCA2&title=SCA2&search=Disease_Search_Simple#formulaire_reagir).
- Pulst SM. Genetics of movement disorders. 1st. Edition. Academic Press; 2002.
- Whaley NR, Fujioka S, Wszolek ZK. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 33.
- Tormo MJ, Dal-Ré R, Pérez G. Ética e investigación epidemiológica: principios, aplicaciones y casos prácticos. Murcia: Sociedad Española de Epidemiología (SEE); 1998.