

ATAXIA CEREBELOSA DOMINANTE CUBANA

ESTUDIOS DE CONDUCCION DE NERVIOS PERIFERICOS EN PACIENTES Y FAMILIARES ASINTOMATICOS

LUIS VELAZQUEZ PEREZ, GUILLERMO OROZCO DIAZ

Hospital Docente Clínico Quirúrgico, Facultad de Medicina, Holguín, Cuba

Resumen Se estudiaron 59 familiares de pacientes con Ataxia Cerebelosa Dominante Cubana (SCA₂) durante diez años. A todos se les realizó un examen físico para valorar su estado clínico y estudios de conducción en nervios periféricos motores y sensitivos. En 13 de ellos se encontraron manifestaciones clínicas de la enfermedad. En otros 11 familiares se detectaron alteraciones electrofisiológicas en ausencia de síntomas y signos de SCA₂. La principal alteración electrofisiológica encontrada fue la reducción en la amplitud de los potenciales sensitivos, lo que es expresión de una lesión axonal que se presenta desde etapas presintomáticas.

Abstract *Cuban dominant cerebellar ataxia. Peripheral nerve conduction studies in patients and asymptomatic relatives.* A total of 59 relatives of patients suffering from Cuban Dominant Cerebellar Ataxia (SCA₂) were studied, undergoing physical examination in order to evaluate them clinically as well as by studies of peripheral nerve conduction. Clinical manifestations were detected in 13 of these patients. In 11 other patients there were electrophysiological alterations without symptoms or signs. The main electrophysiological alterations detected were reduced amplitude of the sensitive potentials. This is an expression of an axonal lesion occurring at a presymptomatic stage.

Key words: SCA₂, preclinical electrophysiological alterations, Cuban ataxia

Entre las ataxias autosómicas dominantes definidas actualmente se encuentran la SCA₁, SCA₂ y SCA₃. Hasta ahora, la SCA₂ representa el mayor grupo descrito en el mundo. Clínicamente se caracteriza por ataxia de la marcha, disartria cerebelosa, dismetría y adiadococinesia. El gen afectado se encuentra en el cromosoma 12q 23-24.1¹⁻⁴.

Los primeros estudios electrofisiológicos en enfermos de SCA₂ fueron realizados por Nodarse et al.⁵.

Nosotros presentamos los resultados de un estudio iniciado en el año 1986 en un grupo de familiares asintomáticos con el objetivo de caracterizar las principales alteraciones electrofisiológicas que aparecen tempranamente en el sistema Nervioso Periférico en sujetos asintomáticos clínicamente y en enfermos.

Material y métodos*Sujetos estudiados*

En este estudio se incluyen 59 familiares de pacientes con SCA₂; 33 asintomáticos clínicamente con estudio electrofisiológico nor-

mal, 13 enfermos y 11 con alteraciones electrofisiológicas en ausencia de manifestaciones clínicas de ataxia dominante cubana, los que durante el estudio fueron denominados como "familiar con alteraciones subclínicas". Se presentan los resultados electrofisiológicos obtenidos entre 1986 a 1996.

Antes de realizar el estudio electrofisiológico, cada familiar fue sometido a un examen físico para conocer su estado clínico.

Estudios realizados

A todos los sujetos se les realizó estudios de conducción en nervios mediano (porciones motora y sensitiva), peroneo profundo y sural.

El nervio mediano (porción motora) se estimuló proximalmente en el pliegue del codo y medial al tendón del músculo bíceps braquial, y distalmente a nivel del carpo. Se registró en el músculo oponente del pulgar. El nervio peroneo se estimuló proximalmente por detrás de la cabeza del peroné y distalmente a nivel de la garganta del pie, registrando el potencial motor en el músculo extensor corto de los dedos. El electrodo de tierra se colocó entre el de registro y el de estimulación. Se emplearon estímulos eléctricos rectangulares de 0.1 ms de duración, 1 Hz de frecuencia y filtros en 20 y 2000 Hz, tiempo de análisis de 30 ms y sensibilidad de 0.5 mv por división. El potencial sensitivo del nervio mediano se registró en el trayecto del nervio a nivel del carpo, en respuesta a la estimulación del tercer dedo. Se empleó un pulso eléctrico rectangular de 0.1 ms de duración, tiempo de análisis de 10 ms y sensibilidad de 5 µv por división, promediando un total de 50 respuestas.

En el nervio sural se estimuló por debajo del maleólo lateral y se registró el potencial sensitivo sobre el trayecto del

nervio y lateral al tendón de Aquiles, con iguales parámetros y condiciones de registros que para el nervio mediano. Se midieron las latencias, amplitudes y velocidades de conducción.

Estos estudios fueron realizados en un electromiógrafo DISA modelo 14 A 11, de un canal, acoplado a una promediadora DISA 14 G 11.

Análisis estadístico

Se realizó análisis de varianza y la prueba de Newman Keulls de separación de medias en el paquete estadístico Complete Statistical System (Release 2.1 Versión B640 1987, 1988).

En el sistema estadístico *Statistical for Windows (Release 4.2, 1993)* se realizó el análisis discriminante entre los 35 sujetos sanos, 11 subclínicos y 13 enfermos utilizando las variables latencias, duraciones, fases, amplitudes (proximales y distales) y velocidades de conducción para los nervios antes señalados.

Resultados

En la Tabla 1 se mostraron los resultados de la comparación de medias para la conducción nerviosa periférica motora en los sujetos enfermos en los estudios realizados en 1986, 1991, 1994 y 1996. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los mismos.

La comparación de medias para las variables de los nervios mediano (sensitivo) y sural en los sujetos enfermos mostró diferencias significativas estadísticamente para la variable amplitud de ambos nervios. Se apreció una disminución progresiva en dicha variable, obteniéndose valores muy bajos en los últimos dos estudios (Tabla 2).

En la Tabla 3 se presentaron los resultados individuales de la variable amplitud de los nervios sural y mediano

TABLA 1.- Comparación de medias de los estudios de conducción en nervios periféricos motores para los sujetos enfermos (N = 13)

Variables	1986	1991	1994	1996
<i>N. mediano</i>				
Latencia	4.20	3.86	4.03	4.12 ^{ns}
Amplitud	13.93	13.51	11.48	10.99 ^{ns}
VCM	53.68	55.58	55.94	57.53 ^{ns}
<i>N. Peroneo</i>				
Latencia	5.10	4.57	4.96	4.80 ^{ns}
Amplitud	7.14	6.52	5.64	5.03 ^{ns}
VCM	48.42	47.78	45.64	49.20 ^{ns}

ns: No significativo; VCM: Velocidad de Conducción Motora

TABLA 2.- Comparación de medias de los estudios de conducción en nervios periféricos sensitivos para los sujetos enfermos (N = 13)

Variables	1986	1991	1994	1996
<i>N. mediano</i>				
Latencia	2.57	2.60	2.97	3.30 ^{ns}
Amplitud	13.33 ^a	5.50 ^b	3.68 ^c	2.43 ^{d**}
VCS	57.27	56.24	50.88	49.33 ^{ns}
<i>N. Sural</i>				
Latencia	1.80	1.85	2.00	2.50 ^{ns}
Amplitud	13.80 ^a	13.77 ^a	6.09 ^b	5.00 ^{c..}
VCS	54.80	55.23	50.98	51.40 ^{ns}

ns: No significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; VCS: Velocidad de Conducción Sensitiva

TABLA 3.- Resultados de los valores de la variable amplitud para los nervios mediano y sural de los tres últimos estudios en los sujetos con alteraciones subclínicas

Sujetos	N. mediano			N. sural		
	1991	1994	1996	1991	1994	1996
1	7.0	1.2	0.5	3.0	2.7	2.0 *
2	3.0	3.0	3.0	25.0	25.0	22.1
3	18.0	16.0	12.0	13.0	4.6	2.0 *
4	4.0	4.0	4.0	24.0	7.5	5.8 *
5	4.0	4.0	3.4	8.0	8.5	5.4 *
6	0.5	0.4	0.2	4.5	4.5	1.4 *
7	5.0	3.0	1.7	10.0	1.7	0.5 *
8	6.0	3.4	3.0	17.0	12.6	10.0 *
9	6.0	3.1	-	5.0	1.9	- *
10	18.0	10.2	2.9	16.0	15.6	12.4 *
11	13.0	12.4	8.0	5.0	n/o	n/o *
Medias	7.6	5.5	3.8	11.8	8.4	6.8

* Significa los sujetos con disminución progresiva de la amplitud. - No se realizó el estudio; n/o No se obtiene respuesta

TABLA 4.— Resultados del análisis discriminante entre los sujetos sanos, subclínicos y enfermos

Grupos	% de clasif.	Sanos	Subclínicos	Enfermos
Sanos (N=35)	94.2	33	2	0
Subclin. (N=11)	90.9	1	10	0
Enfermos (N=13)	100.0	0	0	13

Amplitud sensitiva del nervio mediano. Variable con mayor nivel de significación en la diferenciación de los tres grupos.

en los 11 sujetos con alteraciones subclínicas. En 10 de ellos se observó una tendencia a la disminución de los valores de estas variables en los diferentes estudios concentrándose la mayor disminución en el estudio realizado en 1996, mientras que en el sujeto N° 2 y a pesar de no observarse una caída progresiva en la amplitud, sí se aprecia disminución de la misma por debajo de lo normal.

El análisis discriminante entre los tres grupos (sanos, subclínicos y enfermos) evidenció por cientos de clasificación de 94.2, 90.9 y 100 respectivamente, lo que demostró que la división de los familiares estudiados según los criterios clínicos y electrofisiológicos adoptados fue la correcta (Tabla 4).

Discusión

Los resultados obtenidos mostraron que la principal alteración en los nervios periféricos fue la caída de amplitud de los potenciales sensitivos y que esta manifestación electrofisiológica aparece en estadio preclínico de la enfermedad. Este hallazgo es expresión de una degeneración axonal de fibras sensitivas sin aparente daño mielínico como primera manifestación periférica.

Los resultados expuestos en la bibliografía consultada coinciden en describir la existencia de alteraciones tanto motoras como sensitivas pero predominantemente sensitivas en los nervios periféricos de pacientes con atrofia olivopontocerebelosa (OPCA). Este término identifica la lesión anatomopatológica que caracteriza a la ataxia cerebelosa descrita por numerosos autores y es también la que se ha encontrado en los pacientes con ataxia cubana^{3, 4, 7-11}.

Otros autores también han encontrado que la reducción en la amplitud de los potenciales sensitivos, así como signos de atrofia muscular neurógena, son las alteraciones electrofisiológicas más prominentes en pacientes con atrofia olivopontocerebelosa^{6, 12, 13}.

Todos los estudios confirman que la alteración electrofisiológica fundamental en los pacientes con atro-

fia olivopontocerebelosa es una neuropatía axonal predominantemente sensitiva; estos hallazgos están en concordancia con los resultados histológicos obtenidos mediante biopsias de nervios periféricos que han coincidido en señalar una reducción o pérdida de las neuronas en los ganglios en la raíz dorsal, con la consiguiente disminución de fibras mielinizadas de mediano y grueso calibre que provoca atrofia y desmielinización de las raíces dorsales y degeneración de las fibras de las columnas posteriores de la médula espinal^{6, 10, 11, 14-18}.

Los hallazgos necrópsicos de 13 pacientes con SCA₂ han demostrado una moderada pérdida de neuronas sensitivas y desmielinización de las fibras intraganglionares en los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal².

Como puede observarse, todos los reportes disponibles hacen referencia a un predominante compromiso de la conducción sensitiva como manifestación fundamental de las alteraciones nerviosas periféricas en pacientes con ataxia espinocerebelosa dominante y por lo tanto puede afirmarse que la existencia de una neuropatía axonal es un hecho demostrado electrofisiológicamente en pacientes con atrofia olivopontocerebelosa. Sin embargo no todos los pacientes tienen todas estas alteraciones¹⁶ y aunque no se ha encontrado relación entre la misma y el tiempo de evolución de la enfermedad, se ha reportado como un hecho de interés su presencia en pacientes en lo que esta entidad aparece tempranamente en la vida y nosotros la hemos encontrado ahora como una manifestación subclínica en individuos sin síntomas ni signos de neuropatía.

En relación al comportamiento de los estudios de conducción, de la comparación de la ataxia cerebelosa dominante cubana SCA₂ con otras formas de ataxia, resulta que la SCA₂ electrofisiológicamente se caracteriza por una neuropatía periférica sensitiva de tipo axonal cuyas primeras manifestaciones aparecen en estadios aún asintomáticos.

Aunque no se encuentran estudios en la literatura similares al nuestro, es decir sujetos asintomáticos (hijos de enfermos) estudiados durante diez años en los que se conoce que el gen se localiza en el cromosoma 12q 23-24.1, podemos plantear que en otros tipos de ataxias, tal el caso de la de Friedreich, la alteración periférica más constante es también la pérdida de fibras sensitivas junto a una lesión en fibras motoras, por lo que se presenta una neuropatía periférica motora y sensitiva de tipo axonal donde estas alteraciones son de mayor intensidad que la encontrada en nuestros pacientes, lo que se refleja en la ausencia de potencial sensitivo desde etapas tempranas de la enfermedad^{11, 19-23}.

En un estudio en 11 familias de pacientes con ataxia autosómica dominante de inicio tardío con manifestaciones clínicas de lesiones en vías sensoriales, Harding²⁴ reportó estudios de conducción normales, lo que le per-

mitió sugerir la existencia de lesiones sensitivas proximales al ganglio de la raíz dorsal (axonopatía central). A su vez, Chokroverty⁶ demostró en pacientes con atrofia olivopontocerebelosa con déficit de la enzima GDH una neuropatía axonal sensorimotora distal con afectación también en el VIII por craneal. Cuando Harding¹⁵ efectuó un estudio de conducción realizado a 13 pacientes con ataxia cerebelosa de tipo esporádica, observó alteraciones en la conducción sensitiva en 8 y en uno de ellos el examen electromiográfico presentó denervación. A su vez, Cruz et al.¹⁶ describieron en 15 pacientes con OPCA la reducción en la amplitud de los potenciales sensitivos con reflejo H ausente y signos de atrofia neurogénica sugiriendo una neuropatía axonal motora y sensitiva, en tanto que en la Ataxia Espástica Autosómica Recesiva de Charlevoix-Saguenay se describe la existencia de velocidades de conducción motoras enlentecidas con fibrilaciones y fasciculaciones en el EMG, mientras que en los nervios sensitivos predomina la caída de amplitud con latencias prolongadas²⁵.

Bibliografía

- Orozco DG, Nodarse FA, Cordovés R, Aurburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology* 1990; 40: 1369-75.
- Orozco DG, Estrada R, Perry T, Araña J, Fernández R, González QA, et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989; 93: 37-50.
- Aurburger G. Autosomal dominant ataxia: Genetic evidence for locus heterogeneity from a Cuban founder effect population. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 1163-77.
- Orozco G, Nodarse A, Cordovés R, Aurburger G, Estrada R. Study of 225 patients with autosomal dominant cerebellar ataxia: Presumed founder effect in the province Holguin, Cuba. In: Plaitakis J, ed. Hereditary Ataxias. Berlin: Springer-Verlag, 1989; p 345-60.
- Nodarse A, Orozco DG, Gutiérrez S, Coutin P. Clinical-electrophysiological correlation in patients with hereditary ataxia and asymptomatic relatives. *EEG Clin Neurophysiol* 1987; 66: 573.
- Chokroverty S, Duvoisin RC, Sachdeo R, Saje J, Lepore F, Nicklas W. Neurophysiologic study of olivopontocerebellar atrophy with or without glutamate dehydrogenase deficiency. *Neurology* 1985; 35: 652-8.
- Berciano J. Olivopontocerebellar atrophies. *J Neurol Sci* 1982; 53: 253-72.
- Schut JW. Hereditary ataxia. Clinical study through six Generations. *Arch Neurol Psychiat* 1950; 63: 535-68.
- Rossi GA, Ciacci G, Federico A, Mondelli M, Rizzuto N. Sensory and motor peripheral neuropathy in olivopontocerebellar atrophy. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 363-71.
- Bennet RH, Ludvigson P, Deleon G, Berry G. Large fiber sensory neuronopathy in autosomal dominant spinocerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1984; 41: 175-8.
- Peyronnard JM, Lapointe L, Bouchard JP, Lamontagne A, Lemieux B, Barbeau A. Nerve conduction studies and electromyography in Friedreich's ataxia. *J Can Des Sci Neurol* 1976; 3: 313-8.
- Carenini GL, Finocchiaro G, Di Donato S, Visciani A, Negri S. Electromyography and nerve conduction study in autosomal dominant olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol* 1984; 231: 34-7.
- Subramony SH, Currier RD. Peripheral nerve involvement in late-onset familial ataxias. *Muscle & Nerve* 1983; 6: 537-8.
- Frey MJ. A family with autosomal dominant spinocerebellar degenerations. *Muscle & Nerve* 1981; 4: 51-61.
- Harding AE. Idiopathic late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. *J Neurol Sci* 1981; 51: 259-71.
- Cruz MA, Anciones B, Ferrer MT, Tejedor ED, Pérez Conde MC, Barreiro A. Electrophysiologic study in olivopontocerebellar atrophy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1987; 27: 6-71.
- McLeod JG, Evans WA. Peripheral neuropathy in Spinocerebellar degenerations. *Muscle & Nerve* 1981; 4: 51-61.
- Wadia N, Irani P, Mehta L, Purohit B. Evidence of peripheral neuropathy in a variety of heredo-familial olivoponto-cerebellar degeneration frequently seen in India. In: Sobue I (ed) Spinocerebellar degenerations. Japan: University of Tokyo Press, 1980, p 239-50.
- Lamarche J. Ultrastructural observation on spinal ganglion biopsy in Friedreich's ataxia: a preliminary report. *J Can Sci Neurol* 1982; 9: 137-9.
- Oubier RA. Friedreich's ataxia. Early detection and progression of peripheral nerve abnormalities. *J Neurol Sci* 1982; 55: 137-45.
- Salisachs P. Motor conduction velocity in patients with Friedreich ataxia. *J Neurol Sci* 1975; 24: 331-7.
- Caruso G. Friedreich's ataxia: electrophysiological and histological findings. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 26-40.
- Caruso G, Santoro L, Peretti A, Campanella G, Rosato R, Crisci C, et al. Electrophysiological findings in relatives of patients with Friedreich's ataxia. *Ital J Neurol Sci* 1984; (Suppl) 4: 98-105.
- Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the drew family of walworth. *Brain* 1982; 105: 1-28.
- Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Electromyography and nerve conduction studies in Friedreich's ataxia and autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *J Can Des Sci Neurol* 1979; 6: 185-9.