

## ATAXIA ESPINOCEREBELOSA 7

## INVESTIGACION CLINICA Y GENETICA EN UNA FAMILIA ARGENTINA

JUAN I. ROJAS<sup>1</sup>, MARINA ROMANO<sup>1</sup>, LILIANA PATRUCCO<sup>1</sup>, MARIA CRISTINA ZURRU<sup>1</sup>,  
PILAR IGARRETA<sup>2</sup>, EDGARDO CRISTIANO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Hospital Italiano; <sup>2</sup>Laboratorio GENDA, Buenos Aires

**Resumen** Las ataxias espino cerebelosas (AEC), constituyen un grupo de trastornos hereditarios neurodegenerativos de herencia autosómica dominante. Se caracterizan principalmente por la presencia clínica de ataxia cerebelosa asociada a oftalmoplejía, disartria, signos piramidales o extrapiramidales y pérdida de la sensibilidad profunda. La AEC 7 pertenece al grupo de las ataxias espinocerebelosas en la cual el trastorno es consecuencia de la expansión del triplete CAG localizado en el cromosoma 3 p12-p21. La característica clínica de dicha ataxia es la pérdida de la agudeza visual y posterior ceguera. Presentamos tres individuos de una familia con ataxia cerebelosa, pérdida de la agudeza visual y otros signos neurológicos. El diagnóstico fue confirmado por medio del análisis genético en el cual se observó la anomalía característica de la AEC 7. Este es el primer caso de AEC 7 en Argentina confirmado por estudio genético. En la revisión de la literatura (hasta enero 2006) se hallaron sólo dos familias notificadas en América Latina. El objetivo del trabajo es el de enfocar la atención en el diagnóstico de esta enfermedad degenerativa en pacientes que se presentan con ataxia cerebelosa progresiva asociada con disminución de la agudeza visual e historia familiar positiva.

**Palabras clave:** ataxias hereditarias, ataxias cerebelosas autosómico-dominantes, ataxia espinocerebelosa 7

**Abstract** *Spinocerebellar ataxia 7. Clinical and genetic investigation in an Argentine family.* Spino cerebellar ataxia (SCA) are a complex group of hereditary neurodegenerative disturbances of autosomal dominant pattern. They are largely characterized by the clinical presence of cerebellar ataxia related to opthalmoplegia, dysarthria, pyramidal and extra-pyramidal signs and loss of deep sensitivity. SCA 7 belongs to the SCA group in which the disturbance is a result of the expansion of CAG triplet repetition located in the 3p12-p21 chromosome. The characteristic clinical feature of SCA7 is the loss of visual acuity and blindness. We present here three cases of ataxia, from the same family, with loss of visual acuity and other neurological disorders. The diagnosis was confirmed by a genetic analysis of the index case in whom the characteristic genetic abnormality of SCA7 was discovered. To our knowledge, this is the first case of SCA7 confirmed by genetic study in Argentina. Only two other reports on family cases were found in a review of the literature of Latin America up to January 2006. The purpose of our report is to draw attention to the diagnosis of this degenerative disease in patients with progressive cerebellar ataxia associated with loss of visual acuity symptoms, where a positive family history is found.

**Key words:** hereditary ataxias, autosomal-dominant cerebellar ataxia, spinocerebellar ataxia 7

Las ataxias pueden ser clasificadas en congénitas, hereditarias y esporádicas de acuerdo a su presentación. Las ataxias hereditarias se definen por el modo de transmisión en autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas a cromosoma X<sup>1, 2</sup>.

Las ataxias espinocerebelosas (AEC), constituyen un grupo complejo de trastornos hereditarios neurodegenerativos de transmisión autosómica dominante. Se caracterizan

principalmente por la presencia clínica de ataxia cerebelosa asociada a oftalmoplejía, disartria, signos piramidales o extrapiramidales y pérdida de la sensibilidad profunda<sup>3</sup>.

La AEC 7 es un trastorno causado por un fenómeno de expansión del número de repeticiones del trinucleótido CAG cartografiado en el cromosoma 3 p12-p21<sup>4</sup>. El gen AEC 7 codifica para una proteína nuclear de 892 aminoácidos denominada ataxina 7, cuya función es desconocida<sup>3</sup>, aunque algunos informes sostienen que sería un componente integral del complejo de coactivadores de la transcripción<sup>5, 6</sup>. El aumento del número de repeticiones aumentaría la cantidad de ataxina 7 generando una "ganancia tóxica" y consecuentemente lesión celular<sup>7</sup>.

Recibido: 10-VII-2006

Aceptado: 4-X-2006

**Dirección postal:** Dr. Juan Ignacio Rojas, Servicio de Neurología, Hospital Italiano, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina.  
Fax: (54-11) 4959-0322 e-mail: juan.rojas@hospitalitaliano.org.ar

El rasgo clínico característico de la AEC 7, más allá de la propia ataxia, es la disminución de la agudeza visual y la ceguera<sup>8</sup>.

El objetivo del trabajo es enfocar la atención en el diagnóstico de esta enfermedad degenerativa en pacientes que se presentan con ataxia cerebelosa progresiva asociada con disminución de la agudeza visual.

**Caso clínico**

El caso índice de la familia afectada (caso1) ingresó al servicio de Neurología del Hospital Italiano de Buenos Aires derivado de otra institución, por presentar un síndrome cerebeloso de aproximadamente 4 años de evolución. Al realizar un estudio genealógico (Fig. 1) se encontró que la familia tenía antecedentes de alteraciones de la marcha y visuales. El compromiso incluía al hermano (caso 2) y al sobrino (caso 3) del caso índice. Con diagnóstico presuntivo de una enfermedad autosómica dominante con diferente expresión en los miembros de la familia afectada y un posible fenómeno de anticipación por la gravedad de la evolución en la última generación. Se enviaron muestras de sangre (sólo caso 1) para análisis genético. Dicho análisis fue realizado en el Laboratorio GENDA y por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR) se localizó la expansión del número de repeticiones del triplete CAG en el cromosoma 3 p12-21, siendo la misma de 50 (Fig. 2). Se efectuó el diagnóstico de AEC 7 en el caso índice y en los otros dos integrantes fallecidos de la familia.

**Caso 1**

Varón de 64 años de edad que comenzó 4 años previos a su ingreso con marcha inestable, caídas frecuentes, temblor generalizado y disartria. Fue evaluado con una resonancia magnética de cerebro que evidenció la presencia de un adenoma hipofisario. El paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico

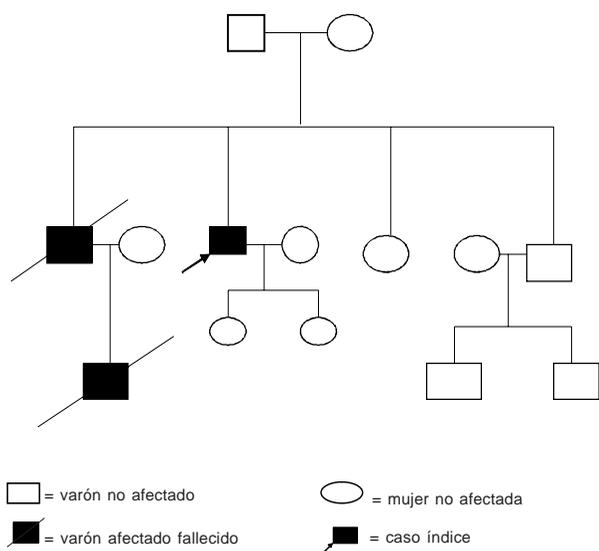


Fig. 1.- Arbol genealógico de la familia: se observa al caso índice a quien se practicó estudio genético mediante PCR, y a los familiares afectados.

y de radioterapia. El trastorno de la marcha progresó hasta imposibilitar la deambulaci3n. Fue derivado a nuestra instituci3n. Al ingreso, presentaba trastorno en la articulaci3n del habla con sonidos ininteligibles, oftalmoparesia por afectaci3n del VI par craneal bilateral; en los miembros, temblor de intenci3n, dismetría, disdiadococinecia e hiporreflexia global, Babinski bilateral. Caminaba con aumento de la base de sustentaci3n. El paciente no refería disminuci3n de la agudeza visual. En el fondo de ojo no se detectaron alteraciones así como tampoco en el electrorretinograma. En la resonancia magnética de cerebro (Fig. 3) se observaba atrofia global de cerebelo y del tronco cerebral como hallazgo predominante.

**Caso 2**

Var3n fallecido a la edad de 60 años por insuficiencia respiratoria aguda. El paciente comenzó a los 45 años de edad con trastorno en la marcha, acompañado de lateropulsi3n, dismetría, caídas a repetic3n, disartria y disfagia. Concomitante con el

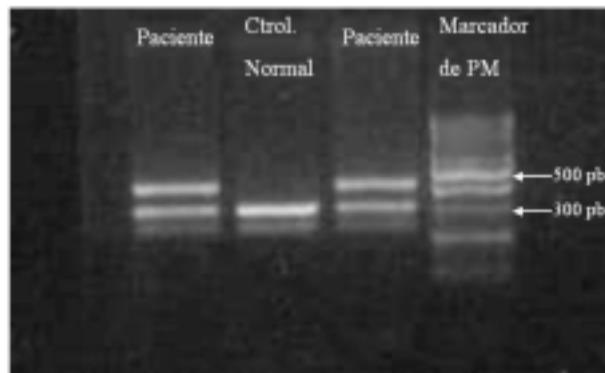


Fig. 2.- Electroforesis en gel al 2% teñido con bromuro de etidio de una muestra de sangre del paciente índice, junto con un control normal y un marcador de peso molecular en donde se visualiza a través de un transiluminador UV. la expansi3n del alelo del paciente índice en comparaci3n con el control.

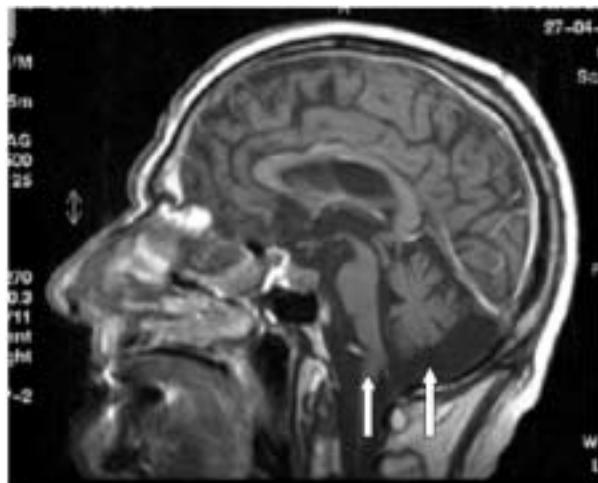


Fig. 3.- Resonancia magnética (RM) de encéfalo que muestra la atrofia cerebelosa y del tronco cerebral.

deterioro motor el paciente evolucionó con disminución de la agudeza visual que progresó hasta la ceguera completa.

### Caso 3

Varón que comenzó a los 12 años de edad con disminución de la agudeza visual rápidamente progresiva que evolucionó a la ceguera en lapso de 2 años. Progresó con trastorno en la marcha, torpeza para los movimientos finos y disartria. Al examen físico el paciente presentaba afectación del tercer par craneal, amaurosis bilateral, descomposición de los movimientos, dismetría, disdiadococinecia, hipotonía generalizada, fuerza conservada y aumento de la base de sustentación durante la marcha. El fondo de ojo evidenciaba alteraciones del epitelio pigmentario de la retina foveolar con maculopatía distrófica. En la resonancia magnética de cerebro se apreciaba atrofia global del cerebelo y tronco. El paciente evolucionó en forma tórpida con insuficiencia respiratoria y falleció a los 18 años de edad.

## Discusión

Se han descrito 21 tipos de AEC, con una incidencia de 1.5/100 000 habitantes (EE.UU.), siendo la AEC 7 responsable del 5% de los casos.

La edad de inicio varía entre los 6 meses y los 60 años de edad<sup>4</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la AEC 7 comprenden los siguientes signos y síntomas: ataxia cerebelosa progresiva, dismetría, disdiadococinecia, disartria, disgrafía, pérdida del control motor, signos piramidales o extrapiramidales, pérdida de la sensibilidad profunda, deterioro cognitivo, y como característica principal la disminución de la agudeza visual progresando hasta la ceguera<sup>3,8</sup>. El trastorno visual se origina por la disminución creciente de fotorreceptores y células bipolares que conducen a una distrofia de conos y bastones que resulta en la pérdida de la visión central y posteriormente en ceguera total. Durante el estadio temprano de la degeneración de la retina, los adultos pueden no tener síntomas, pero sí cambios granulares sutiles en la mácula, evidenciándose en el electroretinograma un descenso en la respuesta de los conos seguida de la respuesta de los bastones<sup>9</sup>.

El diagnóstico de AEC 7 se establece por la presentación clínica y por la determinación de la expansión del número de repeticiones de trinucleótido CAG. El número de repeticiones del alelo normal oscila de 7 a 35, resultando anormal la presencia de más de 36. Las manifestaciones neurológicas y la duración de la enfermedad varían de acuerdo al número de las repeticiones; a mayor número el comienzo de la enfermedad es más temprano y la evolución más rápida<sup>3,9</sup>.

Melberg et al. informaron que con 37 a 43 repeticiones del trinucleótido CAG los individuos pueden estar ligeramente afectados, sobre todo durante la edad adulta con 54-55 los síntomas se presentan con más frecuencia durante la adolescencia tardía o adultez tem-

prana y el síndrome puede ser incompleto. Con 200 o más repeticiones la sintomatología se presenta en forma temprana con un curso fatal en un lapso menor a los 2 años<sup>10</sup>. Los métodos utilizados para el análisis de la expansión de repeticiones son la técnica de PCR y de *Southern Blot*<sup>6</sup>.

En las familias portadoras del alelo causal de la AEC 7, el número de repeticiones tiende a aumentar en las generaciones subsiguientes. Dicho incremento determina que las manifestaciones clínicas sean más severas y de comienzo a edades más tempranas. El fenómeno descrito se conoce como anticipación<sup>11</sup>. Es más pronunciada cuando se transmite por vía paterna<sup>12</sup> siendo la inestabilidad del alelo expandido de  $15 \pm 20$  repeticiones en comparación con la vía materna  $5 \pm 5$  repeticiones<sup>3</sup>.

Las imágenes de tomografía computada y resonancia magnética suelen mostrar atrofia global de cerebelo, tronco y ambos hemisferios cerebrales<sup>13</sup>.

El tratamiento de los individuos afectados es de soporte ya que no existen terapias que demoren o alteren la progresión de la enfermedad, siendo la sobrevivencia de los pacientes afectados de  $10 \pm 9$  años en aquellos con menos de 49 repeticiones del alelo expandido, y de  $8 \pm 7$  años en aquellos con más de 49 repeticiones<sup>3</sup>.

Se han notificado en América Latina dos familias con confirmación genética de AEC 7<sup>4,13</sup>, siendo este el primer caso publicado en la Argentina de acuerdo a la revisión de la literatura efectuada hasta el mes de enero del 2006. El objetivo de esta presentación es enfocar la atención en el diagnóstico de AEC 7 en pacientes con ataxia progresiva y pérdida de la agudeza visual, los cuales deberán ser evaluados sobre antecedentes familiares y eventualmente confirmar el diagnóstico de la expansión del triplete mediante estudios moleculares.

## Bibliografía

1. Tan EK, Ashizawa T. Genetic testing in spinocerebellar ataxias: defining a clinical role. *Arch Neurol* 2001; 58: 191-5.
2. De Michele G, Coppola G, Coccozza S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol* 2004; 251: 913-22.
3. David G, Durr A, Stevanin G, et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 165-70.
4. Rolon Lacarriere O, Rasmussen Almaraz A, Hernandez Cruz H, Carranza del Rio J, Gonzalez Cruz M, Gutierrez Moctezuma J. Spinocerebellar ataxia type 7: clinical and molecular genetic analysis of a Mexican family. *Rev Neurol* 2004; 38: 736-40.
5. Palhan VB, Chen SH, Peng GH, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-7 inhibits STAGA histone acetyltransferase activity to produce retinal degeneration. *PNAS* 2005; 102: 8472-7.
6. Benton CS, de Silva R, Rutledge SL, Bohlega S, Ashizawa T, Zoghbi HY. Molecular and clinical studies in SCA-7

- define a broad clinical spectrum and the infantile phenotype. *Neurology* 1998; 51: 1081-6.
7. Kim BC, Kim MK, Cho KH, Jeon BS. Spinocerebellar ataxia type 7 without retinal degeneration: a case report. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 577-9.
  8. Gouw LG-C, Ptacek LJ. Spinocerebellar ataxia type 7. *Gene Reviews*. www.genetest.org
  9. Johansson J, Forsgren L, Sandgren O, Brice A, Holmgren G, Holmberg M. Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 171-6.
  10. Melberg A, Dahl N, Hetta J, et al. Neuroimaging study in autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness, and narcolepsy. *Neurology* 1999; 53: 2190-2.
  11. van de Warrenburg BP, Frenken CW, Ausems MG, et al. Striking anticipation in spinocerebellar ataxia type 7: the infantile phenotype. *J Neurol* 2001; 248: 911-4.
  12. David G, Abbas N, Stevanin G, et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 1997; 17: 65-70.
  13. Castaneda MA, Avalos C, Jeri FR. Clinical and genetic studies of a family from Peru affected by spinocerebellar ataxia type 7. *Rev Neurol* 2000; 31: 923-8.

- - - -

En la quinta década había empezado a imaginarme lo que era la vejez cuando noté los primeros huecos de la memoria. Sabaneaba la casa buscando los espejuelos hasta que descubría que los llevaba puestos, o me metía con ellos en la regadera, o me ponía los de leer sin quitarme los de larga vista. Un día desayuné dos veces porque olvidé la primera, y aprendí a reconocer la alarma de mis amigos cuando no se atrevían a advertirme que les estaba contando el mismo cuento que les conté la semana anterior. Para entonces tenía en la memoria una lista de rostros conocidos y otra con los nombres de cada uno, pero en el momento de saludar no conseguía que coincidieran las caras con los nombres.

Gabriel García Márquez

*Memoria de mis putas tristes* (2004). Buenos Aires: Debolsillo, 2006, p 14-5