

Reporte de caso

Ataxia espinocerebelosa tipo 10 de inicio tardío

Late-onset spinocerebellar ataxia type 10

 Luz Miriam Leiva¹,  María Eugenia Zuluaga²,  Katalina Espinosa³,
 Hamilton Delgado-Argote⁴,  Julián Ramirez-Cheyne⁵

¹Médica Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

²Médica Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

³Médica Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

⁴Médico Especialista en Radiología e Imágenes diagnósticas, Universidad ICESI, Santiago de Cali, Colombia.

⁵Médico, Genetista. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

Resumen

Introducción. La ataxia espinocerebelosa es un grupo de desórdenes genéticos que consisten en una degeneración progresiva que afecta principalmente al cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal, y se asocia de forma variable con otros síntomas neurológicos.

Presentación del caso. Mujer de 60 años sin antecedentes médicos relevantes, quien consultó al servicio de fisioterapia por cuadro clínico de dos años de evolución consistente en alteración progresiva en la marcha, pérdida de fuerza en miembros inferiores, temblor en miembros superiores, disfagia y fatiga. Al examen físico se encontró disartria leve, disidiadococinesia, dismetría, sacadas hipométricas bilaterales y marcha atáxica. Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro que mostró atrofia cerebelosa, y electromiografía y neuroconducciones que confirmó polirradiculoneuropatía axonal. Las pruebas genéticas moleculares evidenciaron expansión de una de una repetición de pentanucleótidos ATTCT, lo que confirmó el diagnóstico de ataxia cerebelosa tipo 10 (SCA10).

Se inició manejo multidisciplinario donde fisioterapia inició plan de rehabilitación neurológica, manejo del dolor con neuromodulador y prescripción de dispositivo de asistencia para la movilidad tipo caminador. La paciente mejoró su independencia en actividades de la vida diaria: el índice de Barthel pasó de 45 puntos a 75 tras 12 semanas en rehabilitación neurológica.

Conclusión. La SCA10 se consideró inicialmente como una ataxia cerebelosa pura asociada a convulsiones; sin embargo, en los últimos años la identificación de nuevas familias con este desorden ha revelado fenotipos más diversos, incluyendo polineuropatía, signos piramidales y deterioro cognitivo y neuropsiquiátrico. Se describe aquí un caso de SCA10 de inicio tardío (más de 50 años de edad) que podría ser el primero esporádico reportado en Colombia.

Palabras clave. Ataxia cerebelosa, polineuropatías, rehabilitación.



Citación: Leiva LM, Zuluaga ME, Espinosa K, Delgado-Argote H, Ramirez-Cheyne J. Ataxia espinocerebelosa tipo 10 de inicio tardío. Rev Col Med Fis Rehab. 2022;32(2):208-214. <http://doi.org/10.28957/rcmfr.346>.

Correspondencia. Luz Miriam Leiva. Correo electrónico: luz.leiva@correounivalle.edu.co

Recibido. 26.04.22 - **Aceptado.** 18.10.22.

ISSN impreso. 0121-0041. **ISSN electrónico.** 2256-5655.

Abstract

Introduction. Spinocerebellar ataxia constitutes a group of genetic disorders consisting of a progressive degeneration that primarily affects the cerebellum, the brainstem, and the spinal cord, and is variably associated with other neurological symptoms.

Case presentation. A 60-year-old woman with no relevant medical history, who consulted the service of physiatry due to a clinical picture of two years of evolution consisting of progressive gait disturbance, loss of strength in the lower limbs, tremor in the upper limbs, dysphagia and fatigue. Physical examination revealed mild dysarthria, dysdiadochokinesia, dysmetria, bilateral hypometric saccades, and ataxic gait. A nuclear magnetic resonance imaging (NMR) of the brain was performed, which showed cerebellar atrophy; and the electromyography and nerve conduction study confirmed axonal polyradiculoneuropathy. The molecular genetic testing revealed expansion of an ATTCT pentanucleotide repeat, confirming the diagnosis of cerebellar ataxia type 10 (SCA10).

Multidisciplinary management was initiated, in which physiatry began a plan of neurological rehabilitation, pain management with a neuromodulator and prescription of a walker-type mobility assistance device. The patient improved her independence in activities of daily living: the Barthel index increased from 45 points to 75 after 12 weeks of neurological rehabilitation.

Conclusion. SCA10 was initially considered as a pure cerebellar ataxia associated with seizures; however, in recent years the identification of new families with this disorder has revealed more diverse phenotypes, including polyneuropathy, pyramidal signs, and cognitive and neuropsychiatric impairment. A case of late-onset SCA10 (over 50 years of age), which could be the first sporadic case reported in Colombia is described here.

Keywords. Cerebellar ataxia, polyneuropathies, rehabilitation.



Introducción

La ataxia es una disfunción neurológica de la coordinación motora que puede afectar la mirada, el habla, la marcha y el equilibrio¹. Su etiología puede ser hereditaria o adquirida, y en estos últimos casos puede deberse a toxicidad, alteraciones metabólicas, autoinmunidad o síndromes paraneoplásicos¹.

Las ataxias espinocerebelosas (SCA) son un grupo de ataxias cerebelosas que suelen tener un inicio tardío; consisten en una degeneración progresiva que afecta principalmente al cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal, y están asociadas de forma variable con otros síntomas neurológicos². El gen *ATXN10*, ubicado en el cromosoma 22q13, codifica la ataxina-10, una proteína que se ha relacionado con la supervivencia neuronal. Este gen alberga en el intrón 9 una repetición de pentanucleótidos ATTCT que normalmente consiste en 9-32 copias (alelos normales). Cuando esta repetición se expande

hasta 800-4.500 copias se produce la ataxia espinocerebelosa tipo 10 (SCA10) con una penetrancia completa³.

Se cree que la patogénesis de la SCA10 podría estar relacionada con toxicidad por ácido ribonucleico, ya que la expansión del pentanucleótido se encuentra en una región no codificante y la proteína codificada es funcional. Además, en modelos animales se ha encontrado que la secuencia ATTCT transcrita a AUUCU interactúa con otras proteínas nucleares activando procesos apoptóticos⁴.

La prevalencia de la SCA10 es desconocida, pero se ha establecido que se encuentra exclusivamente en regiones de América Latina, particularmente en México y Brasil donde es el segundo tipo del SCA más común después de la SCA2 en México y de la SCA3 en Brasil. Así mismo, en América Latina se han reportado tres grupos familiares con SCA10, uno en Argentina, uno en Venezuela y uno Perú⁵; de igual forma, existe un reporte de caso de una mujer

adoptada de nacionalidad colombiana en el que había coocurrencia de SCA10 y enfermedad de Huntington⁶.

La SCA10 tiene una presentación clínica variable: en todos los casos descritos siempre hay ataxia cerebelosa; sin embargo, la presencia de convulsiones, que en un principio se creía era segura, no ha sido descrita con la misma prevalencia en grupos de familias brasileñas⁵. En familias mexicanas se han descrito neuropatías en el 66% de los casos, y con menos frecuencia signos piramidales leves, deterioro cognitivo y alteraciones del comportamiento, hematológicas, cardíacas, hepáticas y en los movimientos oculares⁷.

El objetivo de este reporte de caso fue describir las características clínicas de una paciente colombiana con SCA10 con presentación clínica de inicio tardío y sin antecedentes familiares asociados, que podría ser el primer caso de presentación esporádica en este tipo de SCA de inicio tardío en Colombia.

Presentación del caso

Mujer de 60 años, natural y procedente de Pasto, Colombia, quien asistió a consulta externa del servicio de fisiatría de una institución de alta complejidad en la ciudad de Cali, Colombia, por un cuadro clínico de dos años de evolución que inició con pérdida paulatina de la fuerza en miembros inferiores, y se acompañó de dolor con sensación urente y hormigueo que fue progresando hasta causar inestabilidad para la marcha. Posteriormente apareció falta de coordinación motora, con presencia de temblor, dificultad para agarrar o alcanzar objetos con las manos, fatiga al realizar las actividades básicas de cuidado personal y disfagia. La severidad de los síntomas obligaron a la paciente a cesar sus actividades laborales, siendo dependiente en actividades del autocuidado según el Índice de Barthel, mediante el cual obtuvo 45 puntos de 100 posibles en la estimación cuantitativa del grado de dependencia.

En el examen mental la paciente estaba atenta y orientada en persona, espacio y tiempo, además tenía juicio conservado e introspección adecuada; nominaba y repetía correctamente, y conservaba su memoria inmediata y a corto plazo. No se realizó evaluación neurocognitiva.

Durante la evaluación física se encontró que la paciente presentaba leve disartria, disdiadococinesia y dismetría bilateral, así como movimientos oculares anormales consistentes en sacadas hipométricas bilaterales; la fuerza muscular por MRC (medical research council) fue de 4/5 de forma generalizada, además se evidenció que en bípedo y durante la marcha necesitaba asistencia de un tercero, notándose aumento del polígono de sustentación y marcha atáxica, y que tenía hiperreflexia generalizada, sin reflejos patológicos ni clonus. Las evaluaciones de los pares craneales, de la sensibilidad por dermatomas, de la temperatura y de la propiocepción fueron normales.

La paciente tenía tres hijos con edades de 32, 38 y 40 años, ninguno de los cuales había presentado síntomas similares por lo que no se les habían realizado estudios genéticos. Además, la mujer indicó que no tenía ascendencia amerindia o mexicana y que ningún familiar había presentado alteraciones en la marcha, convulsiones ni trastornos neuromusculares.

Los estudios séricos descartaron déficit de vitaminas y otras causas autoinmunes, tóxicas o metabólicas de ataxia. Además no se documentaron alteraciones hematológicas, cardíacas o hepáticas, solo hipotiroidismo bien controlado.

La Resonancia magnética cerebral simple evidenció disminución del volumen cerebeloso y leucoencefalopatía microangiopática (Figura 1) se observa prominencia de los surcos con adelgazamiento de las folias en el vermis y ambos hemisferios cerebelosos, Además, allí el tallo cerebral y el parénquima cerebral supratentorial no muestran hallazgos significativos. El electroencefalograma por videotelemetría mostró descargas epileptiformes.

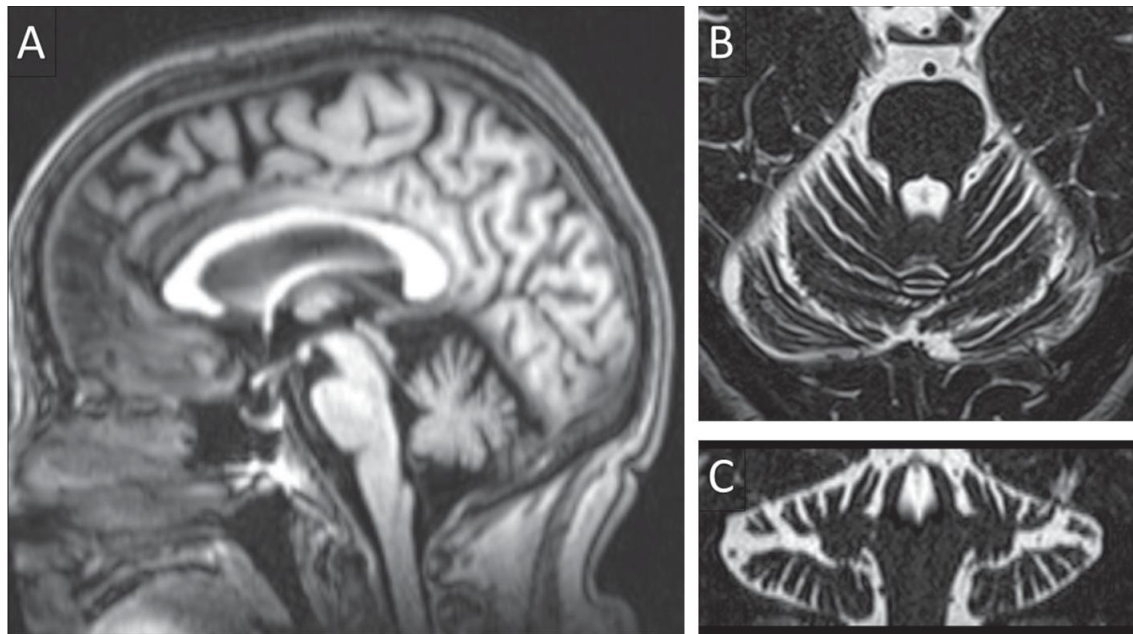


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética cerebral T1 sagital (A), y secuencias T2 CISS axial (B) y reconstrucción coronal (C) sobre la fosa posterior, que demuestra prominencia de los surcos con adelgazamiento de las folias en el vermis y ambos hemisferios cerebelosos. El tallo cerebral y el parénquima cerebral supratentorial no muestran hallazgos significativos.

Fuente: documento obtenido durante la realización del estudio.

Mediante electromiografía y neuroconducciones (NC) de las cuatro extremidades se encontró disminución de la amplitud del potencial de acción sensitivo y motor en todos los nervios estudiados, y latencia de respuestas tardías (onda F/reflejo H) del músculo tibial prolongadas. Por su parte, la electromiografía reveló patrón neuropático en miotomas C8 y T1 bilaterales, y L5 y S1 derechos. El estudio electrodiagnóstico fue compatible con polirradiculoneuropatía con compromiso axonal. De igual forma, se realizó una RMN cervical y lumbar que descartó canal estrecho o compromiso de neuroforámenes.

Ante estos hallazgos, se procedió a realizar panel genético para ataxias con el método de secuenciación de próxima generación (NGS, por su sigla en inglés) que permite identificar las variaciones en el número de copias (CNV, por su sigla en inglés) del ADN y la expansión de tripletas, mediante el cual se identificó un alelo expandido en el rango patogénico del gen *ATXN10* en heterocigosis (Alelo 1: ± 14 repeticiones, Alelo 2: >54 repeticiones) que confirmó

la presencia de una expansión de 54 repeticiones del pentanucleótido ATTCT. Ya que la mutación se ubicó en el gen *ATXN10*, se confirmó que se trataba de un fenotipo para SCA10.

La paciente fue informada sobre su diagnóstico y se le explicó todo lo relevante a esta condición, luego de lo cual se inició un tratamiento multidisciplinario enfocado a manejar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

De este modo, la especialidad de fisioterapia inició plan de neurorrehabilitación (Figura 2) y manejo del dolor con pregabalina 75 mg cada 12 horas, además prescribió dispositivo de asistencia para la movilidad tipo caminador con ruedas delanteras y asiento. Por su parte, neurología indicó manejo farmacológico con quetiapina 25 mg al día debido a signos de ansiedad, depresión y trastorno del sueño. Luego de 12 semanas de neurorrehabilitación, la paciente evidenció una significativa mejoría, pues obtuvo una puntuación según el índice de Barthel de 75 puntos de 100 posibles (valor inicial: 45/100).

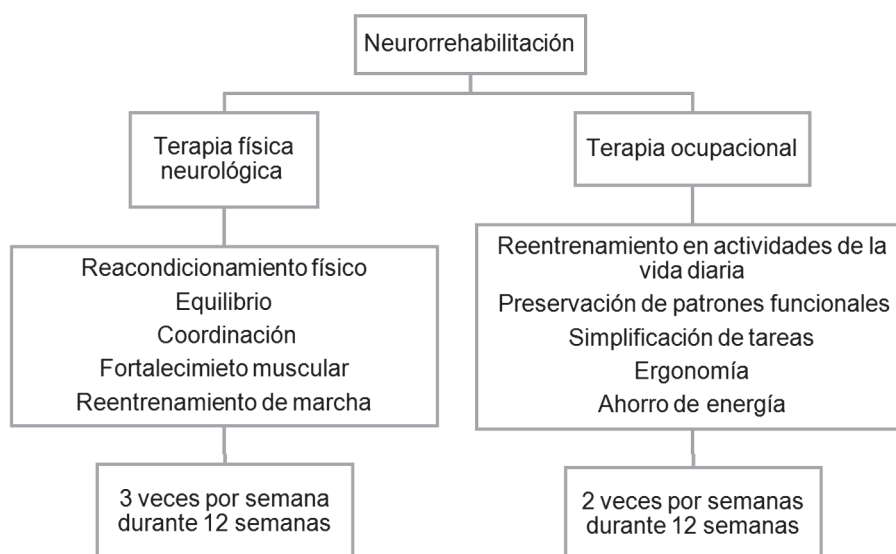


Figura 2. Proceso de neurorrehabilitación, intervención de terapia física neurológica y terapia ocupacional durante 12 semanas en paciente con ataxia cerebelosa tipo 10.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los individuos afectados con SCA10 suelen tener alelos expandidos con 800 a 4.500 repeticiones, y estos alelos se consideran de penetrancia completa³. En individuos brasileños con esta condición, Alonso *et al.*⁸ reportaron alelos con 400 a 760 repeticiones con penetrancia completa. Aunque se plantea que los alelos intermedios (280 a 850 repeticiones) pueden mostrar penetrancia reducida a una edad de inicio que va desde los 12 a los 48 años⁸⁻¹⁰, lo cierto es que se requieren más investigaciones para determinar qué rango de alelos expandidos entre 33 y 850 repeticiones resulta en penetrancia reducida, pues se considera que, en particular, alelos entre 33 y 280 repeticiones que no habían sido observados hasta el momento podrían ser de penetrancia reducida³. El caso aquí reportado es el primero en la literatura asociado a un alelo entre 33 y 280 repeticiones, específicamente 54 repeticiones.

Del mismo modo, Taroni & DiDonato² reportaron un caso de SCA10 de inicio muy

tardío, en un hombre de 83 años, con alelo expandido de 1.400 repeticiones que sugiere un alelo de penetrancia reducida; este paciente, además, presentaba neuropatía sensitiva y motora de predominio axonal.

En los estudios hechos con familias brasileñas con SCA20 no se ha documentado compromiso del nervio periférico; sin embargo, Rasmussen *et al.*⁷, en un estudio realizado en un grupo de cuatro familias mexicanas con este tipo de ataxia, reportaron la presencia de polineuropatía en el 66% de los casos. Hasta el momento no se han descrito casos con polirradiculoneuropatía.

La SCA es una enfermedad degenerativa, lentamente progresiva, que en familias brasileñas se ha caracterizado principalmente por ataxia cerebelosa, mientras que en familias mexicanas la epilepsia ha sido el rasgo característico, siendo esta última condición de gran impacto debido a que genera discapacidad física y limita el funcionamiento y la participación social de los pacientes⁹.

En cuanto al manejo de las SCA, varios estudios realizados con individuos con ataxia tipo II demuestran que la neurorrehabilitación es una intervención adecuada para ayudar al cuidado paliativo de estos pacientes, ofrecer medidas de soporte para su movilidad y preservar su funcionalidad¹¹. Así mismo, la rehabilitación física dirigida al entrenamiento de la marcha y el mejoramiento del equilibrio se ha descrito como una estrategia útil para mejorar calidad de vida¹², evidenciando una mejoría en los parámetros a nivel espacio-temporal, incluyendo cadencia y longitud del paso¹³. No obstante lo anterior, no hay publicaciones que establezcan protocolos de rehabilitación específicamente para SCA10. En el presente caso, la intervención de neurorrehabilitación permitió mejorar la funcionalidad de la paciente, lo cual se evidenció con un aumento en el puntaje del índice de Barthel.

Conclusión

Se presente un caso de SCA10 que puede ser relevante para la literatura debido a que evidencia varios hallazgos no reportados previamente, siendo este el primero que se describe asociado a un alelo entre 33 y 280 repeticiones, específicamente 54 repeticiones, y con una edad de inicio a los 58 años y con polirradiculoneuropatía. Del mismo modo, se describe el beneficio de las intervenciones de neurorrehabilitación en la preservación de la funcionalidad.

Declaración

Los autores declaran haber presentado parte de este estudio como cartel en la 68th reunión anual de la Asociación Americana de Medicina

Neuromuscular y electrodiagnóstica (AANEM) que se realizó en Aurora, Colorado (Estados Unidos), del 13 al 16 de octubre 2021. Además, en el marco de este congreso este trabajo recibió el reconocimiento “Residency and Fellowship Member Award”.

Consideraciones éticas

Para la elaboración del presente reporte de caso se obtuvo el consentimiento informado de la paciente, además no se expusieron datos que permitieran su identificación.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la redacción del manuscrito, revisión de historia clínica, revisión de la literatura y del contenido.

Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. National Foundation of Ataxias (NAF). Diagnosis of Ataxia. Minneapolis, MN: NAF; [citado octubre 2 de 2022]. Disponible en: <http://www.ataxia.org/learn/ataxia-diagnosis.aspx>.
2. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: The inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(8):641-55. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/nrn1474>.
3. National Center for Biotechnology Information (NCBI). ATXN10 ataxin 10 [Homo sapiens (human)]. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2021 [citado octubre 2 de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/25814>.
4. White MC, Gao R, Xu W, Mandal SM, Lim JG, Hazra TK, *et al*. Inactivation of hnRNP K by expanded intronic AUUCU repeat induces apoptosis via translocation of PKC ϵ to mitochondria in spinocerebellar ataxia 10. *PLoS Genet*. 2010;6(6):e1000984. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1000984>.
5. Teive HAG, Ashizawa T. Spinocerebellar ataxia type 10: From amerindians to Latin Americans. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):393. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s11910-013-0393-9>.
6. Roxburgh RH, Smith CO, Lim JG, Bachman DF, Byrd E, Bird TD. The unique co-occurrence of spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) and Huntington disease. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):176-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.030>.
7. Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L, Yescas P, Ochoa A, Ashizawa T, *et al*. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol*. 2001;50(2):234-9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/ana.1081>.
8. Alonso I, Jardim LB, Artigas O, Saraiva-Pereira ML, Matsuura T, Ashizawa T, *et al*. Reduced penetrance of intermediate size alleles in spinocerebellar ataxia type 10. *Neurology*. 2006;66(10):1602-4. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000216266.30177.bb>.
9. Teive HAG, Munhoz RP, Arruda WO, Raskin S, Werneck LC, Ashizawa T. Spinocerebellar ataxia type 10 - A review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(9):655-61. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.001>.
10. Matsuura T, Ashizawa T. Spinocerebellar Ataxia Type 10. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
11. Rodríguez-Díaz JC, Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Aguilera-Rodríguez R, Laffita-Pérez D, Canales-Ochoa N, *et al*. Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: A 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial. *Mov Disord*. 2018;33(9):1481-7. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1002/mds.27437>.
12. Matsugi A, Bando K, Kikuchi Y, Kondo Y, Nakano H. Rehabilitation for Spinocerebellar Ataxia. In: Ambrosi PB, editor. *Spinocerebellar Ataxia - Concepts, Particularities and Generalities*. London: IntechOpen; 2022. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87421>.
13. Fonteyn EM, Heeren A, Engels JJ, Boer JJ, van de Warrenburg BP, Weerdesteyn V. Gait adaptability training improves obstacle avoidance and dynamic stability in patients with cerebellar degeneration. *Gait Posture*. 2014;40(1):247-51. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.04.190>.