

Ataxia espinocerebelosa tipo 2. Estudios de conducción nerviosa del nervio hipogloso

Medrano Montero Jacqueline,¹ Velásquez Pérez Luis,² Canales Ochoa Nalia³

RESUMEN

Introducción: La ataxia espinocerebelosa tipo 2 tiene la mayor prevalencia del mundo, en la provincia de Holguín (Cuba). Es causada por la expansión de una secuencia de CAG contenida en el gen SCA2, y se caracteriza por un síndrome cerebeloso asociado a trastornos de los reflejos osteotendinosos, los movimientos oculares sacádicos, así como alteraciones de la fonación y la deglución. Con el propósito de determinar el estado funcional del nervio hipogloso en pacientes portadores de ataxia espinocerebelosa Tipo 2 por medio de estudios de conducción nerviosa motora periférica, se realizó la presente investigación. **Pacientes y métodos:** Primero se determinó el número de repeticiones de CAG en una muestra de 43 pacientes portadores de SCA2, y luego realizamos estudios electrofisiológicos (estudios de conducción nerviosa periférica) del nervio hipogloso en estos enfermos y en una muestra de 100 sujetos sanos utilizados como controles. **Resultados:** Los resultados demostraron una prolongación de la latencia y duración del potencial motor entre el grupo de enfermos en comparación con los sujetos sanos ($p = 0.001$ y 0.011 , respectivamente), que evidenció la existencia de un trastorno de la conducción debido a una lesión mielínica en las fibras nerviosas del XII par en los pacientes afectados por SCA2.

Palabras clave: ataxia espinocerebelosa tipo SCA2, ataxia autosómica dominante, ataxias hereditarias, ataxia cubana, conducción nerviosa hipogloso, nervio hipogloso.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(5): 380-384

Spinocerebellar ataxia type 2. Hypoglossal nerve conduction studies

ABSTRACT

Introduction: Spinocerebellar Ataxia type 2 have de highest prevalence in the world in Holguín (Cuba). Is caused by a CAG repeated expansions in SCA2 gene and distinguished for cerebellar syndrome with depressed tendon reflexes, poor coordination of sacadic eye movements, speech and deglution. The aim of these study is to determine functional state of hypoglossal nerve in SCA2 patients using motor nerve conduction studies. **Patients and methods:** First we determine the CAG repeat expansion in 43 SCA2 illnes patients, them made electrophysiological studies (motor nerve conduction studies) in these patients and in 100 healthy subjects used as control group. **Results:** There were latency and duration prolongation of the motor potential in illnes patients respect control group ($p = 0.001$ y 0.011 , respectively) that evidence a myelinic damage in XII par fibers in SCA2 patients.

Key words: Spinocerebellar ataxia type SCA2, autosomic dominate ataxia, cuban ataxia, hypoglossal nerve conduction.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(5): 380-384

INTRODUCCIÓN

La lengua es un órgano impar, alargado y musculoso, situado en la cavidad bucal, fijada al suelo de

la boca y morfológicamente se identifican cinco partes fundamentales (raíz, dorso, cara lingual o ventral, apex y borde lateral). La lengua se encuentra relacionada con un gran número de funciones entre las que se destacan la masticación, degustación, succión, fonación, deglución, sensibilidad fina a estímulos sensoriales, entre otras¹⁻³ y de forma indirecta con la respiración, papel que ha sido destacado en diferentes investigaciones en pacientes respiradores bucales o que padecen de apnea de sueño, considerando que su dimensión o posición durante el acto inspiratorio pudiera constituir un obstáculo al libre flujo aéreo.⁴⁻¹³

En los sujetos afectados por ataxia espinocerebelosa tipo 2 se ha reportado¹⁴ que existen alteraciones funcionales orofaciales. Los reportes epidemiológicos más recientes realizados por Velásquez y col. demostraron la alta prevalencia e

1. Especialista de 1er. Grado en Ortodoncia. Aspirante a Dr. en Ciencias Médicas.
2. Dr. en Ciencias Médicas, Especialista de 2do. Grado en Neurofisiología Clínica. Profesor Auxiliar de Medicina Interna. Director Clínica Cubana para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias "Carlos J Finlay".
3. Licenciada en Enfermería. Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Clínica Cubana para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias "Carlos J Finlay".

Correspondencia:

Dra. Jacqueline Medrano Montero

Frexes 242 e/Pepe Torres y Máximo Gómez. Holguín. Cuba. C.P. 80100

Tel.: 422-491

Correo electrónico: mayabecu@cristal.hlg.sla.cu

incidencia de enfermos y descendientes en riesgo de ataxias hereditarias en la provincia de Holguín.¹⁵

En Cuba existen actualmente unos 768 enfermos, de los cuales aproximadamente 70% radican en nuestra provincia, considerándose además, la existencia de entre ocho mil y 10 mil familias con riesgo de desarrollar la enfermedad en algún momento en el transcurso de su vida.¹⁶⁻¹⁸ Para el diagnóstico de esta entidad son utilizados diferentes métodos, entre los que podemos mencionar las técnicas moleculares,¹⁹⁻²⁵ la resonancia magnética nuclear (RMN),²⁶ la tomografía axial computarizada (TAC), los estudios neurofisiológicos para la exploración, tanto del sistema nervioso central (SNC) como periférico (SNP).²⁷ Velázquez y cols. describieron las principales alteraciones electrofisiológicas en enfermos y descendientes con riesgo de SCA2 demostrándose que la caída de amplitud de los potenciales sensitivos, la prolongación de la latencia del componente P40 y las alteraciones en la morfología y la replicabilidad de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) son las primeras alteraciones neurofisiológicas que aparecen en estos pacientes. Sin embargo, no hemos encontrado aún reportes en la bibliografía de estudios de conducción en nervios craneales.

El presente trabajo tiene como propósito determinar el comportamiento de la conducción nerviosa en el nervio hipogloso de pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2, para conocer el estado funcional de este nervio.

PACIENTES Y MÉTODO

Sujetos estudiados

Grupo de pacientes con SCA2. Se realizó un estudio transversal de corte prospectivo en 48 pacientes (27 varones y 21 mujeres) con diagnóstico clínico y molecular de SCA2, con tiempo de evolución variable, que varió entre 1-28 años, con una media de 12.7 y mostró la menor dispersión observada entre las variables tomadas en consideración. La edad cronológica de la muestra estudiada osciló entre 20 y 50 años, con una media de 36.2 años y una gran dispersión, que expresa la variabilidad de este parámetro. La edad media de inicio fue de 23.6 años, con una oscilación de 23-50 años y mostró, al igual que la edad cronológica, una gran variabilidad.

El número de repeticiones del trinucleótido CAG osciló entre 34-47 unidades, con una media de 41.23; el alelo patológico más frecuente fue el de 40 unidades.

Todos los casos se estudiaron previo consentimiento informado.

Grupo control. Se seleccionó aleatoriamente un grupo de 100 sujetos sanos (40 hombres y 60 muje-

res) de la población de la ciudad de Holguín. A todos los evaluó un neurólogo para excluir a quienes presentarían afecciones neurológicas, así como otras enfermedades sistémicas o hábitos tóxicos que pudieran afectar secundariamente al sistema nervioso (SN). El intervalo de edad fue de 20-50 años, con una media de 34.02. Se consideró como sanos a aquellos individuos que no presentaron antecedentes familiares ni personales de heredoataxia y que al examen bucal presentaron dentición completa para su edad (28 dientes en la cavidad, excluyendo los terceros molares) relación molar de neutroclusión y alineamiento correcto del sector anterior o desviación ligera de hasta un total de dos dientes a dicho nivel, sin evidencias al examen practicado de ninguna lesión aparente del aparato neuromuscular.

Examen neurológico

Se interrogó a cada individuo en busca de síntomas de afectación del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) y, posteriormente, se le realizó un examen neurológico completo.

Estudios electrofisiológicos

El estudio de conducción nerviosa fue realizado personalmente por la investigadora en condiciones técnicas óptimas de iluminación, ambientación y temperatura, empleando un dispositivo que posibilita la ubicación de los electrodos de superficie en la parte anterior de la lengua a nivel de la línea media con el polo activo (-) a nivel del ápex y el de referencia (+) separado dos centímetros del primero. El electrodo a tierra se colocó sobre la cara lateral de la mandíbula.

Se aplicó un estímulo eléctrico a 1/3 de la distancia entre el ángulo de la mandíbula y la protuberancia mental a lo largo de la base mandibular, a 1 cm medial de su borde, empleando un equipo Neuropax S Nihon Kohden de cuatro canales. Los parámetros técnicos utilizados fueron los siguientes:

1. Frecuencia 2-3 KHz.
2. Velocidad 2 ms/div.
3. Duración 0.2 m/seg.
4. Sensibilidad 2 mV/div.

Se analizaron en cada caso las variables que convencionalmente son reportadas en la literatura.²⁸

- a) Latencia. Es el tiempo que transcurre entre el inicio del estímulo eléctrico del nervio en el sitio de estimulación y el comienzo del potencial de acción muscular compuesto (PAMC).
- b) Duración. Es el tiempo transcurrido entre el inicio del potencial y el final del mismo.

- c) Amplitud. Es la diferencia de voltaje entre el pico negativo mayor y el positivo mayor del registro del potencial, o sea una medición pico-pico.
- d) Fases. Es el número de veces que la onda cruza la línea de base.

Estudio molecular

El ADN se aisló con el *DNA Isolation kit* (Puregene-Gentra Systems), a partir de leucocitos de sangre periférica. Se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de la región con el segmento (CAG)*n* del gen SCA2, con los siguientes cebadores previamente publicados: DAN1 (5'-cgtgcgagccggtgatggg-3', con fluorescencia Cy5) y UH10 (5'-ggcgagcgtagaaggccgct-3'). Las PCR se realizaron en un Termociclo-9600 (Perkin Elmer), de acuerdo con el siguiente protocolo: 1 ciclo a 95 °C durante 4 min; 35 ciclos a 94 °C durante 1 min, 65 °C durante 1 min y 72 °C durante 1 min, y un último ciclo a 72 °C durante 10 min con el *Ready to Go kit* (Amersham Pharmacia Biotech). Los tamaños de los productos de PCR se determinaron por electroforesis en gel de poliacrilamida polimerizable por luz UV, en un secuenciador automático ALFexpress II (Amersham Pharmacia Biotech), con el SIZER de 50-500 pares de bases como patrón externo de peso molecular, y los SIZER de 100 y 300 pares de bases, como patrones internos de peso molecular. Para el control de la electroforesis y la recogida de datos se utilizó el programa informático ALFwin® Sequence Analyser 2.00, y para el análisis de datos y la estimación del tamaño de los alelos, el programa AlleleLinks® 1.00 (Amersham Pharmacia Biotech).

Análisis estadístico

Con los datos obtenidos se creó un fichero en el paquete estadístico Statistics 6.1 Copyright Inc 1984-2003. Se realizó análisis de varianza (ANOVA) entre el grupo de sujetos sanos y el de pacientes con SCA2.

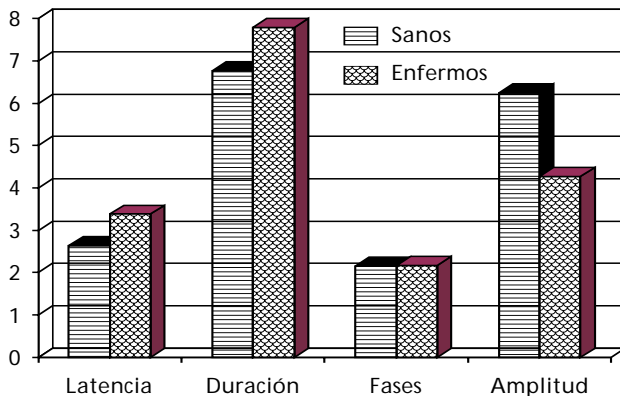


Figura 1. Comparación de medias de las variables estudiadas.

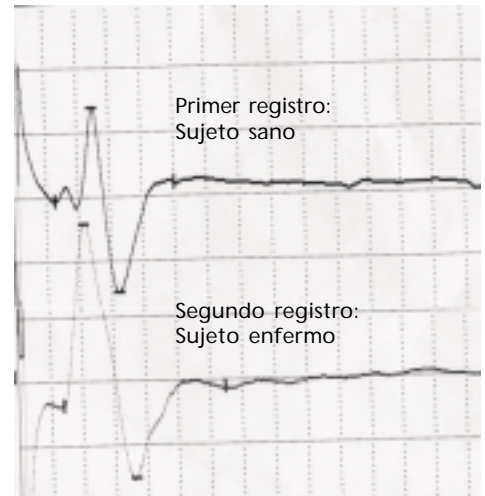


Figura 2. Representación de un estudio de conducción nerviosa motora periférica del nervio hipogloso. Obsérvese la latencia y duración prolongada del segundo registro en comparación con el primero.

RESULTADOS

La comparación de medias de las variables estudiadas se muestra en la figura 1 donde se observó una prolongación del periodo de la latencia y duración de la conducción nerviosa en los sujetos enfermos (3.38-7.80) comparados con los sanos (2.63-6.77).

En la figura 2 representamos un estudio de conducción nerviosa motora periférica del nervio hipogloso, el primer registro en un sujeto sano y el segundo en uno enfermo observándose la prolongación de la latencia y la duración del impulso nervioso en el segundo registro en comparación con el primero.

DISCUSIÓN

En los enfermos afectados de ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) se ha observado que existen alteraciones del lenguaje, deglución, trastornos en la respuesta de reflejos (palpebral, maseterino) como expresión dependiente de lesiones degenerativas a nivel de los núcleos del puente, oliva bulbar, células de Purkinje del cerebelo, núcleos grises de la base y otras estructuras.²⁹⁻³³ Teniendo en cuenta la localización del nervio hipogloso pensamos pudiera verse igualmente afectado. Este nervio se origina en el núcleo homónimo situado en el bulbo y que emerge del tallo entre la oliva inferior y la pirámide saliendo del cráneo por el conducto del mismo nombre, cerca del hioides, para girar hacia adentro sobre las dos arterias carótidas y pasar entre el músculo milohiideo e hipogloso para finalmente penetrar la lengua e inervar sus dos tercios anteriores.¹

Por otro lado, en estos pacientes existe una mutación dinámica, donde el efecto neurotóxico se

produce por la acción de una proteína, cuya función no se conoce todavía, llamada ataxina 2, la que se expresa en diferentes partes del SN, siendo las células blanco fundamentales las de Purkinje y las del tallo cerebral.

Los estudios de conducción nerviosa reflejan que cuando un nervio es estimulado eléctricamente, suele ocurrir siempre algún tipo de respuesta a lo largo del trayecto del mismo, siempre que responda a una integridad funcional.

De esta manera se genera un potencial de acción como producto de la excitación neuronal que se propaga a lo largo del axón con carácter saltatorio (entre nódulos de Ranvier) a velocidad constante dependiendo ésta del grosor de la fibra y su vaina de mielina, determinando un cambio en la polaridad de la membrana, como resultado del movimiento de electrólitos (entrada de Na y salida de K) con el establecimiento de un pico eléctrico que desplaza en sentido progresivo el impulso nervioso al propio tiempo que restablece el potencial de membrana en reposo por repolarización en una secuencia similar a como fueron inicialmente activadas.³⁴

Nuestros resultados mostraron que del análisis multivariado de los parámetros considerados en el estudio de conducción nerviosa periférica del nervio hipogloso, existió una prolongación de la latencia y la duración en 93.75 y 87.5% de los casos afectados, respectivamente, lo cual sugiere la existencia de una lesión desmielinizante en las fibras que forman dicho nervio.

Hasta el momento no conocemos de otros estudios similares en pacientes con SCA2.

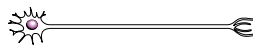
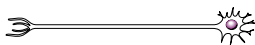
El Dr. Velázquez y cols. reportaron, en un estudio único de 17 años, la existencia de alteraciones de la conducción nerviosa periférica sensitiva desde estadios preclínicos de esta enfermedad, demostrándose una lesión axonal; sin embargo, no refleja la existencia de lesiones en nervios motores en estos sujetos hasta después de 13 años de evolución.¹⁵

En contraste con esto, nuestros resultados reflejan una lesión mielínica periférica en nervios craneales en sujetos enfermos, independientemente del tiempo de evolución. Estos hallazgos ayudan a completar los resultados de los estudios neurofisiológicos de que se dispone hasta el momento.

REFERENCIAS

- Herrera D. *La lengua sus implicaciones en la salud bucal*. Cendayola. España: Ed. Dentaed; 1998.
- Mayoral J, Mayoral G. *Principios fundamentales y práctica*. La Habana: Ed. Científico-Técnica; 1986.
- Lowe AA. *Neural control of tongue posture*. In: Taylor A (ed.). *Neurophysiology of the jaws and teeth*. London: Ed. Mc Millan Press Ltd; 1990, p. 322-68.
- Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan F. *Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity*. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991.
- Pae EK, Lowe AA, Sasaki K, Price C, Tsuchiya M, Fleetham JA. *A cephalometric and electromyographic study of upper airway structures in the upright and supine position*. *Am J Orthod Dentofac Orthop*; 1991.
- Adachi S, Lowe AA, Ryan CF, Fleetham JA. *Genioglossus muscle activity and inspiratory timing in obstructive sleep apnea*. *Amer J Orthod Dentofac Orthop* 1991.
- Lowe AA, Bookstein FL, Fleetham JA. *Airway/Tongue interactions in obstructive sleep apnea*. In: *The biological mechanisms of tooth movement and craneofacial adaptation*. Ohio: Ed. Davidovich; 1992, p. 513-22.
- Lowe AA, Fleetham JA. *Two and three dimensional analyses of tongue, airway, and soft palate size*. In: Norton ML, Brown AC (eds.). *Atlas of the difficult airway*. Ed. Mosby Year Book; 1991, p. 74-82.
- Lowe AA, Fleetham JA, Ryan CF, Mathews B. *Effects of mandibular repositioning appliance used in the treatment of obstructive sleep apnea on tongue muscle activity*. In: Issa FG, Suratt PM, Remmers JE (eds.). *Sleep and respiration*. New York: Ed. Wiley-Liss; 1990, p. 395-405.
- De Almeida F, Bettancour LR, de Almeida CI, Tsuid S, Lowe AA, Tufir S. *Effects of mandibular posture on obstructive sleep apnea and severity and the temporomandibular joints in patients fitted with oral appliance*. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79(9): 1051-8.
- Pae EK, Lowe AA, Fleetham JA. *Shape of the face and tongue in obstructive sleep apnea patients- statistical analysis of coordinate data*. *Arch Oral Biol* 1999; 44(8): 657-64.
- Kryger MH. *Diagnosis and management of sleep apnea syndrome* <http://health.medscape.com/cx/viewarticle/401038.2002>
- Gender: *Sleep Apnea*. <http://health.medscape.com/cx/viewarticle/151095.2002>
- Bird TD. *Hereditary ataxia overview*. www.geneclinics.org/servlet/access?id=8888890
- Velázquez PL, Santos FN, García R, Paneque HM, Hechevarría PR. *Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana*. *Rev Neurol* 2001; 32(7): 606-11.
- Velázquez PL, Medina EE. *Características electrofisiológicas en familias asintomáticas de enfermos con ataxias espino-cerebelosa tipo 2*. *Rev Neurol* 1998; 27(160): 1369-75.
- Velázquez PL, Orozco DG. *Ataxia cerebelosa dominante cubana*. *Estudios de conducción de nervios periféricos en pacientes asintomáticos*. *Medicina* 1999; 59(1): 63-6.
- Velázquez PL, de la Hoz OJ, Pérez GR, Echevarría PR, Herrera DH. *Evaluación cuantitativa de los trastornos de la coordinación en pacientes con ataxia espino-cerebelosa tipo 2 cubana*. *Rev Neurol* 2001; 32(7): 601-6.
- Grewal RP, Tayag E, Figueroa KP, Zu L, Durazo A, Nuñez C, et al. *Clinical and genetic analysis of a distinct autosomal dominant spinocerebellar ataxia*. *Neurology* 1998; 51(5): 3-6.
- Arrude WO, Teive HA. *Hereditary cerebellar ataxias from hamper to genetics*. *Arq Neuropsiquiatr* 1977; 55(38): 666-76.

21. Nechiporuk A, Lopes CI, Nechiporuk T, Starkman S, Andermann E, Rouleau GA, et al. Genetic mapping of the spinocerebellar ataxia type 2 gene of human chromosome 12. *Neurology* 1996; 46(6).
22. Devos D, Schraen MS, Vuillaume I, Dujardin K, Naze P, Willoteauxe, et al. Clinical features and genetic analysis of a new form of spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2001; 56: 234-8.
23. Klockgether T, Suhlke C, Schulz JB, Burk K, Fetter M, Dittmann H, et al. Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes: molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imagen. *Neurology* 1996; 46(1): 118-21.
24. Tan E, Ashizawa T. Genetic testing in spinocerebellar ataxias. Defining Clinical Role. *Arch Neurol* 2001; 58: 191-6.
25. Mayo CD, Hernández CJ, Cantarero DS, Martínez DB, Uriosbe AM, Robledo BM, et al. Distribution of dominant hereditary ataxias and Friedreich's ataxia in the Spanish population. *Med Clin (Barce)* 2000; 115(4): 21-5.
26. Kulkarni PK, Muthane UB, Taly AB, Jayakumar PN, Shetty R, Swamy HS. Palatal tremor, progressive multiple cranial palsies, and cerebellar ataxia: a case report and review of literature of palatal tremors in neurodegenerative disease. *Mov Disord* 1999; 14(4): 689-93.
27. Aminoff MJ. Electrophysiology. In: Goetz (ed.). *Textbook of clinical neurology*. New York: Ed. Saunders; 1999, p. 436-56.
28. Santos AC. *El ABC de la electroneuromiografía clínica*. La Habana: Ed. Ciencias Medicas; 2003, p. 99-160.
29. Orozco DG, Nodarse FA, Cordoves R, Aurburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin. *Cuba. Neurology* 1990; 40(90): 1369-75.
30. Feldman EL. Degenerative diseases of the nervous System. Introduction. In: Goldman (ed.). *Cecil textbook of medicine*. USA: Ed. WB Saunders; 2000, p. 465.
31. Mohit H, Bhalt Richard F, Donad B. Chronic Cerebellar Degeneration. In: Kelley WN (ed.). *Textbook of internal medicine*. New York: Ed. Lippincott Company; 1992, p. 2176-7.
32. Burk K, Klockgether T, Dichgans J. New insights in the molecular genetics and pathophysiology of hereditary ataxias. *Nervenarzt* 1999; 70(6): 491-5.
33. Shols L, Peters S, Seymanski S, Krogel R, Lange S. Extrapiramidal motor signs in degenerative ataxias. *Arch Neurol* 2000; 57: 1495-500.
34. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Philadelphia: Ed. FA Davis; 1989.



Cursos y Congresos

4o. Congreso Nacional de Neuropsicología
Cuernavaca, Morelos
15 al 18 de noviembre de 2006.
Informes: Tels.: (777) 329 7049, 322 4590 y 3224591.

Av. Universidad 1001,
Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos.
Dirección página web: www.amnp.org.mx.
Correo electrónico: congreso@amnp.org.mx