

## Ataxia espinocerebelosa tipo 2 y síndrome de Ehlers-Danlos: a propósito de un caso

### Spinocerebellar ataxia type 2 and Ehlers-Danlos syndrome: report of a case

**Dr. Sergio José Torralbas Fitz <sup>I</sup>; Dr.C. Luis Velázquez Pérez <sup>II</sup>; Dr. Mario José Torralbas Blázquez <sup>III</sup>; Dra. Verónica Aleyda Velázquez González <sup>I</sup>; Dr.C Roberto Rodríguez Labrada <sup>II</sup>.**

I Universidad Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

II Clínica Internacional para la Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

III Hospital Psiquiátrico Provincial. Holguín, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Fundamento:** la ataxia espinocerebelosa tipo 2 es una enfermedad producida por el incremento del número de repeticiones del trinucleótido compuesto por el codón adenina, citocina y guanina, en la región codificable del gen ATNX2, localizada en el brazo largo del cromosoma 12. Se caracteriza por un síndrome cerebeloso progresivo asociado al enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos, neuropatía periférica, trastornos del sueño y en algunos casos manifestaciones de parkinsonismo. El síndrome de Ehlers-Danlos está dado por la hiperlaxitud de las articulaciones, lo que las hace inestables. La mutación de los genes involucrados en su génesis altera la estructura, producción o procesamiento de colágeno, lo que provoca alteraciones en la estructura y resistencia del tejido conectivo en todo el organismo.

**Objetivo:** describir el caso de una paciente con ataxia espinocerebelosa tipo 2 y síndrome de Ehlers Danlos.

**Caso clínico:** paciente femenina, blanca, de 34 años de edad, con diagnóstico de Ehlers-Danlos, que mantiene tratamiento con relajantes musculares y antiinflamatorios. Hace tres años se le diagnostica ataxia espinocerebelosa tipo 2.

**Conclusiones:** el análisis de las alteraciones del síndrome de Ehlers Danlos y la ataxia espinocerebelosa tipo 2, a través de técnicas cuantitativas y la propia observación clínica, ofrecen oportunidades para el enriquecimiento del estudio de la fisiopatología de estas enfermedades. Ambas técnicas constituyen marcadores fenotípicos para evaluar el efecto de terapias que modulen el estado funcional de los pacientes.

**DesC:** ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS/diagnóstico; SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS; INESTABILIDAD DE LA ARTICULACIÓN; ADULTO; INFORMES DE CASOS.

---

## ABSTRACT

**Background:** spinocerebellar ataxia type 2 is a disease caused by the increase in the number of trinucleotide repeats consisting of adenine codon, cytosine and guanine, in the codifiable region ATNX2 gene, located in the long arm of chromosome 12. It is characterized by a syndrome cerebellar associated with progressive slowing of saccadic eye movements, peripheral neuropathy, sleep disorders and in some cases manifestations of parkinsonism. Ehlers-Danlos is given by the laxity of joints, making them unstable. The mutation of genes involved in its genesis alters the structure, production or processing of collagen, causing alterations in the structure and strength of connective tissue throughout the body.

**Objective:** to describe the case of a patient with spinocerebellar ataxia type 2 and Ehler Danlos syndrome.

**Case report:** a 34- year- old white female patient, diagnosed with Ehlers-Danlos, who maintains treatment with muscle relaxants and anti-inflammatory drugs. Three years ago she was diagnosed with spinocerebellar ataxia type 2.

**Conclusions:** the analysis of changes in the Ehlers Danlos syndrome and of spinocerebellar ataxia type 2, through quantitative techniques and clinical observation itself, offers opportunities for enriching the study of the pathophysiology of these diseases. Both techniques are phenotypic markers to evaluate the effect of therapies which modulate the functional status of patients.

**DesC:** SPINOCEREBELLAR ATAXIAS/diagnosis; EHLERS-DANLOS SYNDROME; JOINT INSTABILITY; ADULT; CASE REPORTS.

---

## INTRODUCCIÓN

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes, constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas con clínica y genética heterogéneas, caracterizadas por una ataxia progresiva asociada a otros signos neurológicos y causadas por una degeneración progresiva del cerebelo, tallo cerebral y la médula espinal. Hasta la fecha han sido identificadas al menos 30 formas moleculares diferentes de ataxias espinocerebelosas (AE).<sup>1</sup>

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (AE2 es una enfermedad producida por el incremento del número de repeticiones del trinucleótido compuesto por el codón adenina, citosina y guanina (CAG) en la región codificable del gen ATNX2, localizada en el brazo largo del cromosoma 12. Se caracteriza por un síndrome

cerebeloso asociado a una lentitud gradual progresiva de los movimientos oculares sacádicos, neuropatía periférica, trastornos del sueño y manifestaciones de parkinsonismo en algunos casos, la edad de inicio de la AE2 oscila entre cuatro y 73 años, pero el valor medio ronda los 31 años de edad, y en el 80 % de las transmisiones se presenta el fenómeno de anticipación genética.

La prevalencia a nivel mundial para las AE2 SCA se manifiesta de cinco a siete casos por cada 100 000 habitantes, su prevalencia exacta es desconocida pues la mayoría de los estudios epidemiológicos han sido realizados en regiones alejadas, en familias muy pequeñas para un análisis genético. Las familias con una predisposición genética para AE2 han sido

encontradas en la India, Martinica, Australia, Alemania, Italia, México, Polonia y sobre todo en Cuba.<sup>2</sup>

Sin embargo, la prevalencia de los diferentes tipos de AE2 SCA difiere alrededor de varias poblaciones como consecuencia de un efecto fundacional, como es el caso de la AE3 SCA3 en Portugal y la AE2 en Cuba.

Las primeras observaciones a cerca de un notable incremento de ataxias hereditarias en el noreste de Cuba fueron hechas en 1965 por el profesor Rafael Estrada. En 1971 Valles citado por Velázquez Pérez L, et al,<sup>2</sup> realizaron un estudio a 526 pacientes con ataxias hereditarias de diferentes regiones del oriente cubano,

donde se reportó la mayor incidencia a nivel mundial.

En 1998, se llevó a cabo el primer estudio epidemiológico en la provincia de Holguín. Más tarde, esta investigación se extendió a todas las provincias del país a través de la primera entrevista neuro epidemiológica sobre ataxias hereditarias.

En la actualidad al norte del oriente cubano, la AE2 alcanza la más elevada tasa de incidencia y de prevalencia a nivel mundial; se estima la existencia de más de 7 000 descendientes en riesgo y más de 750 individuos afectados vivos.

<sup>2</sup> Se localiza en su patogénesis, un efecto fundacional válido para otras enfermedades afectivas y metabólicas (figura 1).<sup>3</sup>



**Figura 1.** Prevalencia de la mutación de AE2

El síndrome de hiper movilidad articular (SHA) es una alteración hereditaria de la fibra colágena (AHFC), que se caracteriza por la movilidad excesiva de las articulaciones, que incluye al síndrome de Ehlers Danlos como un problema dado por la hiperlaxitud de las articulaciones que las hace inestables.<sup>4</sup> Se han descrito algunas mutaciones asociadas al síndrome como: COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2 y TNXB. La mutación de estos genes altera la estructura, producción o procesamiento de colágeno, lo que trae alteraciones en la estructura y resistencia del tejido conectivo en todo el organismo.<sup>5</sup> La enfermedad presenta una gran heterogeneidad clínico y genética, se

reportan distintos cromosomas involucrados en el síndrome.<sup>6-9</sup>

La asociación del síndrome de Ehlers Danlos con la ataxia espinocerebelosa tipo 2, no ha sido reportada en Cuba. A partir de la asociación genética de alteraciones en regiones cercanas del cromosoma 12 y la presencia clínica de ambas enfermedades, se decide presentar el siguiente caso.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de raza blanca, de 34 años de edad. Se le diagnostica hiperlaxitud articular

desde los 14 años de edad. Desde entonces acudía a consulta de Ortopedia por dolores en las rodillas, caídas frecuentes y marcada flacidez muscular. A los 18 años se le diagnosticó la mutación para la ataxia espinocerebelosa tipo 2, en el Centro Nacional de Genética Médica, de acuerdo con el programa establecido para el diagnóstico de la enfermedad en los descendientes de los pacientes con esta enfermedad. Por sus antecedentes clínicos se aprovecha esta ocasión para confirmar molecularmente el diagnóstico de Ehlers Danlos.

En la actualidad mantiene cuadros esporádicos de dolores musculares y óseos, mantiene tratamiento con relajantes musculares y antiinflamatorios. Presenta una hiperelasticidad articular de siete puntos para la escala de Beighton (figura 2).<sup>7, 10-12</sup>

Hace alrededor de tres años se inscribe en el programa de diagnóstico pre sintomático donde se llega a la conclusión que es portadora de la mutación genética causante de la AE2.

Hace seis meses comienza a presentar trastornos de la marcha, el equilibrio y del lenguaje. Fue valorada en la consulta de Neurología, donde se le diagnostica AE2.

#### **Examen físico neurológico:**

Disartria cerebelosa, dismetría y

disdiadococinecia, que se acompañan de ataxia de la marcha e inestabilidad postural. A la exploración de Romberg presenta marcadas oscilaciones con los ojos cerrados.

Presenta además enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos y reflejos osteotendinosos disminuidos en los cuatro miembros.

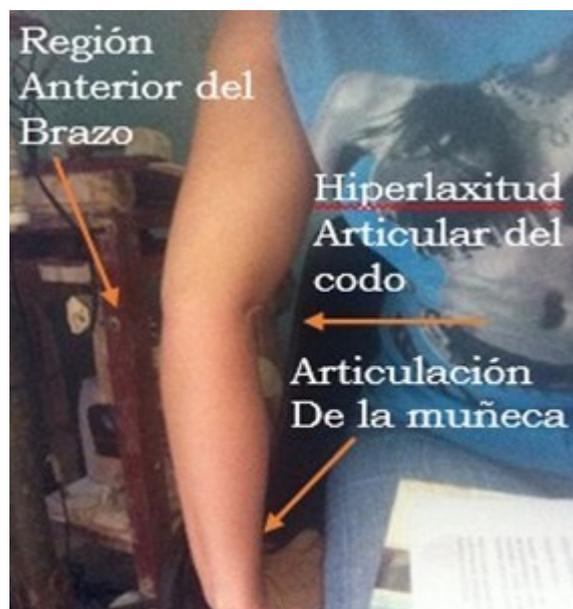
#### **Estudio analíticos:**

1. Estudio molecular para AE2: La paciente es portadora de la mutación genética causante de la AE2.
2. Estudios neurofisiológicos.
3. Estudios de los movimientos oculares sacádicos.
4. Estudios neurocognitivos.

La paciente es portadora de una enfermedad neurodegenerativa, con un patrón de herencia autosómico dominante, de curso progresivo e invalidante.

#### **Comorbilidad familiar:**

Su hijo, varón de 12 años de edad, además de ser portador de la mutación genética causante de la AE2, presenta articulaciones hipermóviles (figura 3).



**Figura 2.** Hiperlaxitud articular del codo



**Figura 3.** Hiperlaxitud articular

Se demoró más de lo normal en caminar y presenta limitaciones actuales para realizar actividades físicas debido a caídas frecuentes. Al examen físico se constata flacidez muscular y un puntaje de cinco para la escala de Beighton.<sup>7</sup>

La paciente ha cumplido tratamiento de forma regular con vitaminoterapia, sulfato de zinc y neurorrehabilitación, a pesar de lo cual presenta dificultades para desempeñarse en el trabajo y en las tareas hogareñas.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Ehlers Danlos posee un espectro sintomático amplio que puede variar desde una tendencia a la piel arrugada con hiperlaxitud articular, hasta una incapacidad física severa dada en su mayoría por complicaciones vasculares.<sup>13-16</sup> En el caso del presente estudio se limitan a la marcada flacidez muscular, con dolores que aumentan por los calambres típicos de la AE2.

El estudio cuantitativo de la diadococinesia demostró pérdida de la sincronización de los movimientos alternativos que se incrementaban de manera notable cuando se le pedía a la paciente que cerrara los ojos. Estos resultados coinciden con los encontrados en el estudio realizado por Velázquez Pérez L, et al.<sup>17</sup>

Para la evaluación de la posturometría se utilizó el Índice de Romberg, se calculó el mismo para el área y el camino recorrido, a partir de la relación que se establece para cada uno de éstos parámetros con los ojos abiertos y cerrados,

el cual mostró pérdida de la estabilidad postural.

Resultados similares han sido descritos en un estudio de posturometría realizado en 17 pacientes diagnosticados de AE2 y 12 con ataxia de Friedrich en la República Checa.<sup>18</sup>

La alteración de los reflejos osteotendinosos, junto con la presencia de calambres, así como sensibilidad alterada y marcha en tándem anormal, han sido descritos como marcadores tempranos de la enfermedad.<sup>19</sup> En este caso los reflejos osteotendinosos mostraron prolongación de la latencia, sobre todo en los reflejos T tricipital y T aquileo, lo que conlleva a lesiones de tipo mielínicas o axomiélicas. Se constató enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos, así como retardo en la iniciación de las sácadas con incremento anormal de las latencias.

Las alteraciones del ritmo cardíaco están dadas por la presencia de extrasístoles y disminución de la amplitud del intervalo RR en el electrocardiograma, ambas son síntomas de las enfermedades bases.<sup>19, 20</sup>

Como se puede apreciar en un mismo caso existe una doble afectación del sistema postural, que de conjunto con las alteraciones de la coordinación forman parte de las manifestaciones fenotípicas más importantes en estos pacientes.

Debido a las graves consecuencias de la coexistencia de ambas enfermedades es de vital importancia un seguimiento del paciente por el equipo básico de salud, así como especialistas

de la atención secundaria que incluyen: consulta regular de cardiología con ecocardiograma; tratamiento de la hiper movilidad articular por reumatólogos y ortopédicos, fisioterapia y terapia ocupacional.

## CONCLUSIONES

El análisis de las alteraciones del síndrome de Ehlers Danlos y la ataxia espinocerebelosa tipo 2, a través de técnicas cuantitativas y la propia observación clínica, ofrecen oportunidades para el enriquecimiento del estudio de la fisiopatología de estas enfermedades. Ambas técnicas constituyen marcadores fenotípicos para evaluar el efecto de terapias que modulen el estado funcional de los pacientes.

Es de vital importancia el seguimiento de los pacientes diagnosticados con ambas enfermedades por el equipo básico de salud, así como especialistas de la atención secundaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, García Rodríguez JC, Almaguer Mederos LE, Cruz Mariño T, Laffita Mesa JM. A Comprehensive Review of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. *Cerebellum* [Internet]. 2011 Mar 12 [citado 2014 Apr 12 ];10(2):[about 14 p.]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12311-011-0265-2>
2. Velázquez Pérez L, Sánchez Cruz G, Santos Falcón N, Almaguer Mederos LE, Escalona Batallan K, Rodríguez Labrada R, et al. Molecular epidemiology of Spinocerebellar Ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett* [Internet]. 2009 Abr 24 [citado 2014 Apr 12];454(2):[about 4 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439400900297>
3. Torralbas Fitz A de L, Torralbas Fitz SJ, Torralbas Blázquez MJ, Marcheco Teruel B. Comorbilidad familiar del Trastorno Bipolar. *Psiquiatría com.* Nov 2011;15:1-8.
4. Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for: Ehlers–Danlos syndrome types I–VII and variants - update 2012. *Eur J Human Gen* [Internet]. 2013 Jan [citado 2014 Apr 12];21(1):[about 15 p.]. Available from: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v21/n1/full/ejhg2012162a.html>
5. Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers–Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013 Apr 12 [citado 2014 Apr 12];8:[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653713/>.
6. Sa YJ, Kim YD, Moon SW, Kim CK, Ki CS. Occlusive vascular Ehlers–Danlos syndrome accompanying a congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: report of a case. *Surg Today* [Internet]. 2013 Dec [citado 2014 Apr 12];43(12):[about 4 p.]. Available from: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00595-012-0355-x.pdf>
7. Krapf JM, Goldstein AT. Two Case Presentations of Profound Labial Edema as a Presenting Symptom of Hypermobility–Type Ehlers–Danlos Syndrome. *J Sex Med* [Internet]. 2013 Sep [citado 2014 Apr 12];10(9):[about 4 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743609515304653?np=y>
8. Pasquini M, Celletti C, Berardelli I, Roselli V, Mastroeni S, Castori M, et al. Unexpected association between joint hypermobility syndrome/Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type and obsessive–compulsive personality disorder. *Rheumatol Int* [Internet]. 2014 May [citado 2014 Apr 12];34(5):[about 7 p.]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00296-016-3454-y/fulltext.html>
9. Aldeeri AA, Alazami AM, Hijazi H, Alzahrani F, Alkuraya FS. Excessively redundant umbilical skin as a potential early clinical feature of Morquio syndrome and FKBP14-related Ehlers–Danlos syndrome. *Clin Genet* [Internet]. 2014 Nov [citado 2014 Apr 12];86(5):[about 3 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.12414/full>

10. Savasta S, Merli P, Ruggieri M, Bianchi L, Spartá MV. Ehlers–Danlos syndrome and neurological features: a review. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2011 Mar [citado 2014 Apr 12];27(3):[about 6 p.]. Available from: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00381-010-1256-1.pdf>
11. Polguy M, Jedrzejewski K, Topol M, Wieczorek-Pastusiak J, Majos A. Duplication of the left vertebral artery in a patient with dissection of the right internal carotid artery and Ehlers–Danlos syndrome: case report and review of the literature. *Anat Sci Int* [Internet]. 2013 Mar [citado 2014 Apr 12];88(2):[about 5 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575557/>.
12. Zeitoun JD, Lefèvre JH, Parades V de, Séjourné C, Sobhani I, Coffin B, et al. Functional Digestive Symptoms and Quality of Life in Patients with Ehlers–Danlos Syndromes: Results of a National Cohort Study on 134 Patients. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Nov 22 [citado 2014 Apr 12];8(11):[about 12 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838387/>.
13. Paepe A de, Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* [Internet]. 2012 Jul [citado 2014 Apr 12];82(1):[about 11 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x/pdf>
14. Campo Díaz MC, Hernández González JL, Gato Santiesteban Y, Valdés Sojo C, Fortún Prieto A. Evaluación de la hemostasia en niños con Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. Abr-Jun 2014 [citado 12 Abr 2014];30(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892014000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200007)
15. Klaassens M, Reinstein E, Hilhorst-Hofstee Y, Schrandt JJ, Malfait F, Staal H, et al. Ehlers–Danlos arthrochalasia type (VIIA–B) – expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood. *Clin Genet* [Internet]. 2012 Agu [citado 2014 Apr 12];82(2):[about 9 p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4026000/>.
16. Foulkes AC, Pollitt R, Sobey G, Pope FM, Taylor AE. Palmoplantar contractures in childhood: a rare complication of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2013 Jul [citado 2014 Apr 12];38(5): [about 3 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.12064/full>
17. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Cruz Rivas EM, Fernández-Ruiz J, Vaca Palomares I, Lilia Campins J, et al. Comprehensive Study of Early Features in Spinocerebellar Ataxia 2: Delineating the Prodromal Stage of the Disease. *Cerebellum* [Internet]. 2014 Oct [citado 2014 Apr 12];13(5):[about 11 p.]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12311-014-0574-3/fulltext.html>
18. Schwabova J, Zahalka F, Komarek V, Maly T, Hrasky P, Gryc T, et al. Uses of the postural stability test for differential diagnosis of hereditary ataxias. *J Neurol Sci* [Internet]. 2012 May 15 [citado 2014 Apr 12];316(1-2):[about 3 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X12000469>
19. Velázquez Pérez L, Rodríguez Labrada R, Canales Ochoa N, Medrano Montero J, Sánchez Cruz G, Aguilera Rodríguez R, et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Apr 20];13(5):[aprox. 8 p.]. Available from: <http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422%2814%2970027-4/fulltext>
20. Sobey G. Ehlers–Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child*. 2015 Jan;100:57–61.

Recibido: 9 de febrero de 2016

Aprobado: 14 de mayo de 2016

Dr. Sergio José Torralbas Fitz. Residente de Bioestadística. Profesor Instructor. Universidad Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba. Email: [torralbas@iscmc.cmw.sld.cu](mailto:torralbas@iscmc.cmw.sld.cu)