

NOTA CLÍNICA

CASO FEMENINO DE ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 10 CON CONDUCTA SUICIDA Y ENDOCRINOPATÍAS ASOCIADAS A LA EXPANSIÓN MASIVA (ATTCT)_n DEL GEN *ATXN10*

Sergio A. Ramírez-García¹
José Sánchez-Corona²
Victor Volpini-Bertran³
Ma. Cristina Moran-Moguel⁴
Susan A. Gutiérrez-Rubio⁵
Gema Castañeda-Cisneros⁶
Javier Jiménez-Gil⁶
Diana García-Cruz⁷

¹Instituto de Nutrición de la Universidad de la Sierra Sur, SUNE0, Oaxaca, México

²Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, División de Medicina Molecular, Jalisco, México

³ Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL, Centro de Diagnóstico Genético Molecular, Barcelona, España

⁴Departamento de Disciplinas Filosófico, Metodológicas e Instrumentales, CUCS, Universidad de Guadalajara Jalisco, México

⁵Universidad de Guadalajara, Departamento de Fisiología CUCS, Jalisco, México

⁶División de Neurocirugía, UMAE Hospital de Especialidades, CMNO-IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

⁷Universidad de Guadalajara, Departamento Biología Molecular y Genómica, CUCS, Instituto de Genética Humana «Enrique Corona Rivera», Jalisco, México

Correspondencia:
Diana García-Cruz.

Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud - CUCS,

Instituto de Genética Humana "Enrique Corona Rivera", Edificio p, segundo nivel, Sierra Mojada 950, CP 70900, Lomas de Independencia, Guadalajara, Jalisco, México.

E-mail: dianagarcr@hotmail.com.

Estimado editor,

La ataxia espinocerebelosa autosómica dominante tipo 10 (SCA10) está caracterizada por ataxia, trastornos psiquiátricos y convulsiones, asociada al *locus* génico en el cromosoma 22q13,1¹. Es causada por expansiones entre 800-4500 repeticiones del pentanucleótido ATTCT en el intron 9 del gen *ATXN10*¹⁻². El gen *ATXN10* codifica para la proteína ataxina-10 (conocida como E46L) que participa en la neuritogénesis¹. La SCA10 tiene su origen fundador en la población Mexicana, Brasileña, Argentina, y rara en otras poblacio-

nes³⁻⁵. Entre las características psiquiátricas más frecuentes de la enfermedad están la fatiga, depresión severa, ansiedad y apatía⁶⁻⁸. Así como alteraciones no motoras con un fondo psiquiátrico como la intolerancia al frío, diaforesis, nicturia, anorexia e hipotensión ortostática⁶⁻⁸. Las crisis convulsivas se asocian con expansiones (ATTCT)_n superior a las 800 repeticiones⁸⁻⁹. La asociación de SCA10 con trastornos endocrinos no se ha encontrado, se sabe que la E46L participa en la morfogénesis de la tiroides así como en la oncogénesis de los prolactinomas, a través de las interacciones con proteínas de la señalización como GNB2, ABCE1, CDK12, CDKN3 (UniProt KB-Q90BB4). Considerando el contexto anterior describimos un caso clínico atípico de SCA10 por la conducta suicida, con alteraciones psiquiátricas así como con endocrinopatías.

CASO CLÍNICO

La *propósita* de 20 años (tabla 1), edad de inicio del padecimiento a los 12 años con crisis epileptiformes atónicas generalizadas, posteriormente tónico-clónicas con una frecuencia de diez por año, las cuales no cedieron al tratamiento farmacológico combinado (valproato de magnesio, lamotrigina, carbamacepina, topiramato, diazepam). Desde los 8 años de edad presentó cambios de personalidad con intentos suicidas en varias ocasiones, asociado a un trastorno depresivo mayor y desórdenes cognitivos relacionados con la desesperación, irritabilidad, ansiedad así como agresividad, las cuales han sido manejadas con risperidona 2 mg cada 8 horas. El padre finado por causa desconocida, refiere la madre que el caso índice presentaba epilepsia desde el nacimiento, ataques de ira y ansiedad. Se desconoce si en la línea paterna existen otros familiares similarmente afectados. Por la línea materna no hubo antecedentes de ningún familiar afectado.

La *propósita* además presentó amenorrea-galactorrea e hipotiroidismo congénito, los cuales se han manejado actualmente con bromocriptina (7,5 mg cada 12 horas) y levotiroxina (100 mcg al día). En la exploración física se encontró; sacadas oculares lentas, irritabilidad, agresividad, deterioro cognitivo moderado, dismetría hipermetrópica de las cuatro extremidades, descomposición del movimiento y disidiadococinesia bilateral, reflejos miotáticos ++, temblor fino solo en manos, falta de control de los movimientos, incapaz de utilizar la cuchara, respuesta plantar extensora derecha, marcha con amplia base de sustentación, rigidez axial y de extremidades de predominio derecho, incapacidad para realizar actividades cotidianas, parkinsonismo aquinético, así como menstruaciones irregulares con sangrados abundantes. No fue posible explorar las escalas MFIS, HAMA, DBI por falta de cooperación de la paciente. La resonancia magnética (RM) cerebral mostró una moderada atrofia de las folias cerebelosas y hemisferios cerebrales, en tallo (mesencéfalo), núcleo del rafe y rafe lateral, así como severa atrofia del vérmix, la cual ha sido progresiva con aumento del tamaño del cuarto

Tabla 1 Comparación de los hallazgos clínicos de la *propósita* con otros casos

Hallazgos clínicos	OMIM	Casó índice	Matsuura T y col. 2000 n=17	Rasmussen y col. 2001, Mexicanos n=18	Grewal RP y col. 2002, Sur de California n=22	Teive HA y col. 2004, Brasileños n=28	Teive HA y col. 2004, Mexicanos n=1	Almeida T y col. 2009, n=14	Teive HA y col. 2010, Mexicanos n=19	Teive HA y col. 2010, Brasileños, n=80	Teive HA y col. 2010, Argentinos, n=5	Teive HA y col. 2010, Venezolanos, n=6	Nacimiento FA y col 2019, Sur de Brasil, n=84
Daño cognitivo	(+)	(+)	ND	100%	(-)	(-)	(-)	ND	5,3%	(-)	(-)	(-)	3,60%
Depresión	(+)	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Alteraciones de la conducta	NA	(+)		100%	18,00%	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
<i>Nistagmus</i>	(+)	NV	ND	ND	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	86,00%
Otras anomalías del movimiento ocular	(+)	(+)	ND	100%	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Sacadas lentas	NA	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	7,60%
Perdida de la visión	NA	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	4,80%
Oftalmoplejia	NA	NV	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	10,81%
Disfagia	NA	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	7,00%
Urgencia Urinaria	(+)	(-)	ND	ND	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incontinencia urinaria	(+)	(-)	ND	ND	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	1,20%
Ataxia cerebelosa progresiva	(+)	(+)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	(-)
Tremor	NA	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	6,00%
Hipoarreflexia	NA	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	2,40%
Parkinsonismo	NA	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Marcha atáxica	(+)	(+)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95,20%
Incoordinación	(+)	(+)	ND	100%	100%	100%	100%	100%	(-)	100%	100%	100%	(-)
Ataxia de las extremidades	(+)	(-)	ND	100%	100%	100%	100%	100%	(-)	100%	100%	100%	(-)
Disartria	(+)	(-)	ND	100%	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	94,10%
Dismetria	(+)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Problemas del lenguaje	(+)	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	1,20%
Disdiadococinesis	(+)	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Convulsiones/epilepsia	(+)	(+)	ND	100%	2,50%	(-)	3,50%	100%	72,2%	3,75%	100%	80%	4,80%
Signos piramidales	(+)	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	50%	10%	40%	(-)	2,00%
Hiperreflexia	(+)	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	31,57%	(-)	(-)	(-)	(-)
Demencia	(+)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	5,3%	(-)	(-)	(-)	(-)
Atrofia cerebelosa	(+)	(+)	ND	100%	100%	100%	100%	100%	52,6%	100%	100%	100%	100%
Anormalidades de la conducción nerviosa	(+)	(+)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fenómeno de Anticipación	(+)	(+)	100%	(-)	(-)	(-)	(-)	35,71%	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Penetrancia reducida	(+)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Neuropatía periférica	NA	(-)	ND	66%	(-)	(-)	(-)	ND	66,6%	(-)	(-)	(-)	(-)
Aumento de las transaminasas	NA	ND	ND	66%	9%	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Nota. NA= No aplica, NV=No valorable, ND=Hallazgo no demostrado. (+)=Hallazgo encontrado. (-)=Hallazgo no encontrado.

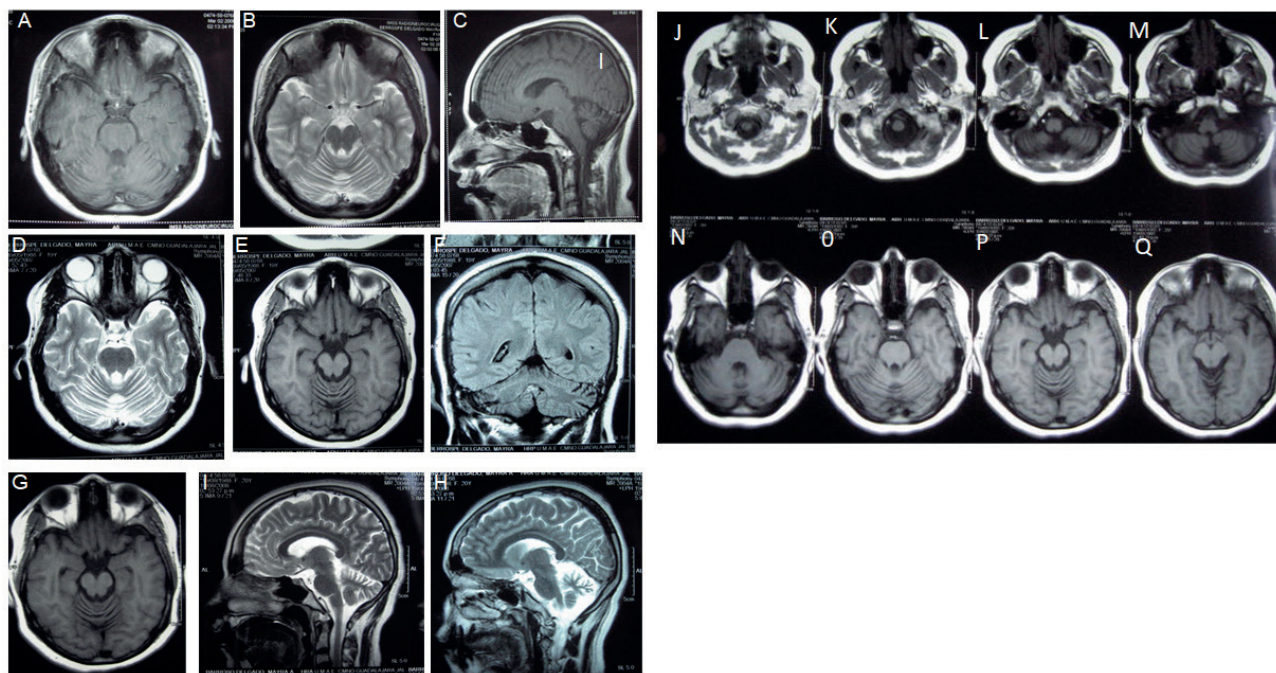


Figura 1

Hallazgos de la RM en la paciente con SCA10. RM T1 muestra atrofia del cerebelo, tallo y vérmix, con ventriculomegalia. A-C Estudio inicial del probando. D-E. Evolución de un año. G H Evolución 2 años. RM de J a Q panorámica del daño espino cerebelar dos años posteriores de evolución.

ventrículo (figura 1). Mientras que el ultrasonograma pélvico (USGP) mostró útero de 8, 1x3, 2x6 mm, ovarios normales en forma y tamaño, sin desarrollo folicular. Exámenes de laboratorio: Prolactina 50,5-64,9 ng/ml, TSH 11,1 ng/ml (incrementada) y T4 1,04 ng/ml, LH 3,9 ng/ml, FSH 2,52 ng/ml, Progesterona 0,26, Estradiol 45,2. Prolactina 64,9 (alta).

Estudio molecular. Se extrajo ADN de 5 ml de sangre periférica por medio del kit GeneCatcher (Invitrogen) de la *propósita* y de la madre, el cual se utilizó para la amplificación por PCR convencional con los cebadores, para flanquear el pentanucleótido ATTCT en el intrón 9 del gen *ATXN10*². Posteriormente el producto de PCR fue analizado por electroforesis en poliacrilamida al 12%, la cual mostró que la *propósita* presentaba una banda de 202 pb que correspondió al alelo con 19 repeticiones normales, y un alelo mutado con un número alto pero indeterminado. La madre presentó un genotipo homocigoto 19/19, lo que indica que no tiene expansión anormal del pentanucleótido (figura 2A). Para estimar el tamaño del alelo expandido, la muestra del caso índice se analizó mediante la técnica de polimorfismo conformacional de cadena sencilla (PCCS) e isoelectro-enfoque mediante el equipo Phastystem, lo cual reveló que la muestra de PCR desnaturalizada presentó una banda aproxima-

madamente de 5 Kb, por lo cual el genotipo del caso índice fue 19/Exp (figura 2B), lo que significa ser portadora de una expansión masiva de 5000 repeticiones, con lo cual se estableció el diagnóstico de SCA10, corroborado por el estándar de oro RED². Por la técnica RED se descartó expansiones anormales CAG para SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17 y DRLPA. Como control fueron analizados 304 individuos sanos, no relacionados genéticamente entre sí, con edades entre 20 y 55 años, en quienes no se detectó expansiones anormales ATTCT. La frecuencia de alelos y genotipos dentro del rango normal se presenta en la tabla 2.

DISCUSIÓN

El presente estudio corresponde al primer caso de SCA10 quien además de crisis convulsivas presentó conducta suicida, parkinsonismo aquinético, hipotiroidismo y galactorrea asociados con la expansión de un alelo de alta penetrancia aproximadamente 5000 repeticiones, aparentemente de transmisión paterna. Previamente se había encontrado en SCA10 crisis convulsivas en portadores de expansiones masivas con interrupciones del pentanucleótido repetido^{4-9, 11}, muy similar a lo descrito en el presente caso, quien tuvo un mayor número de repeticiones.

Figura 2 Distribución de genotipos y alelos del pentanucleótido de *ATXN10* en población sana del noroccidente de México

Genotipo	n	%	Alelos	n	%
9/19	1	0,33	9	1	0,16
11/13	4	1,31	11	16	2,63
11/11	4	1,31	12	4	0,66
11/12	4	1,31	13	16	2,63
13/14	8	2,63	14	73	12,00
13/16	4	1,31	15	96	15,79
14/14	20	6,58	16	54	8,88
14/15	20	6,58	17	36	5,92
14/16	4	1,31	18	50	8,22
14/24	1	0,33	19	107	17,59
15/15	24	7,89	20	80	13,15
15/16	20	6,57	21	32	5,26
15/17	8	2,63	22	20	3,28
16/16	2	0,68	23	4	0,65
16/17	16	5,26	24	19	3,12
16/18	6	1,97	Total	608	
			Cromosomas		
17/18	12	3,95			
18/19	32	10,52			
19/19	15	4,93			
19/20	32	10,52			
19/21	12	3,95			
20/20	24	7,89			
21/22	16	5,26			
21/23	4	1,31			
22/24	4	1,31			
24/24	7	2,30			
Total sujetos	304				

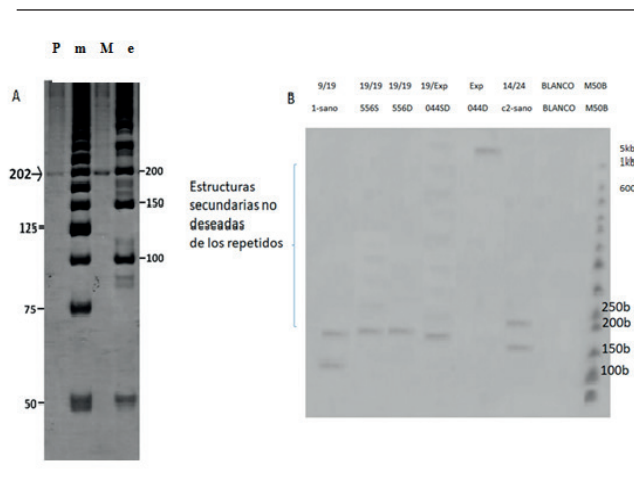


Figura 2

Figura 2A. Electroforesis PAGE al 12% de la amplificación *ATXN10*. En el carril 1 de izquierda a derecha corresponde a la propósito (P). El carril 2 (m) a un marcador de peso molecular escalera de 25b. El carril 3 (M), a la madre de la propósito; y el Carril 4 (e) a una escalera de 50b. La flecha señala la banda de 202 pb correspondiente a 19 repetidos del pentanucleótido. **Figura 2B.** Electroforesis PAGE 20% gel homogéneo, mediante PCCS e isoelectro-enfoque. En el carril 1 de izquierda a derecha corresponde a la muestra con genotipo normal 9/19. El carril 2 corresponde a la muestra 556S de la madre de la propósito (se observan estructuras secundarias no deseadas) sin desnaturalizar y con genotipo normal 19/19. El carril tres corresponde a la muestra anterior pero desnaturalizada (sin estructuras secundarias), 556D con genotipo 19/19. 044 SCA10 sin desnaturalizar genotipo 19/Exp, 044SCA10 desnaturalizada genotipo 19/5000Exp. c2-sano 14/24. M50B= Marcador de 50 bases. Nota: La expansión del pentanucleótido hecha por PCR convencional con los cebadores ATX10-F5'-AGAAAACAGATGGCAGAATGA-3' y ATX10-R5'GCCTGGGCAACATA GAGAGA-3'. Condiciones amplificación; temperatura inicial de 94°C, 5 min que desnaturaliza al DNA molde, 30 ciclos (94°C por 40s, 60°C por 40s)

Las alteraciones de la conducta en la paciente con SCA10 pueden estar relacionadas con la atrofia cortical, núcleo del rafe y mesencéfalo, hallazgos que se encontraron en la RM, ya que se afectan las vías serotoninérgica y dopaminérgica¹². Estas vías están alteradas en pacientes con conducta suicida, como en el presente caso. La desregulación de E46L con GNB2 juega un rol crucial en la neuritogenesis dopaminérgica, así como en la oncogénesis, lo cual podría explicar también los prolactinomas y la galactorrea. Por ello cuando se trató a la paciente con risperidona y bromocriptina, mejoraron los problemas psiquiátricos y se regularizaron las alteraciones menstruales así como la galactorrea, ya que la

risperidona es un antagonista selectivo que posee alta afinidad por receptores 5-HT₂ y la bromocriptina una agonista de la dopamina a través de sus receptores D2 que regulan la secreción de prolactina¹².

El hipotiroidismo en los casos con SCA10 puede relacionarse con la desregulación de la ataxina-10 por un efecto dominante negativo de la ataxina-10 asociado a las expansiones anormales, durante la morfogénesis, causando la dishormonogénesis¹⁰, la cual como se aprecia en los laboratoriales de la propósito como causa de hipotiroidismo.

El campo de la ataxina-10 en los desórdenes psiquiátricos y endócrinos es un estudio de frontera. Se tienen que hacer más estudios clínicos en pacientes con SCA10 para ampliar la delimitación del fenotipo psiquiátrico y endocrinológico, así como analizar en modelos animales y en cultivos de células hipofisarias e hipotalámicas la expresión de la ataxina-10 para corroborar la fisiopatología endócrina.

Finalmente se presenta un método alternativo para el diagnóstico rápido para SCA10, PCSS mediante isoelectro-enfoque, ya que la electroforesis por este medio permite diagnosticar casos de expansiones exponenciales hasta 5kb, validado por el PCR-RED, partiendo del fundamento que las expansiones largas poseen estructura diferente a las expansiones anormales, lo cual a nivel de electroforesis presenta una migración diferente, como lo encontramos, sin embargo, detectamos alelos más largos que lo reportado en México y en otras poblaciones^{2,15}, lo cual puede ser debido a la heterogeneidad del *locus*.

CONCLUSIÓN

Se presenta un nuevo caso de SCA10 con crisis suicidas de inicio a edad temprana, con severo daño neurológico, parkinsonismo aquinético, y endocrinopatías.

AGRADECIMIENTOS

PROCOFIN-UDG y Marcagen por el financiamiento para realizar el trabajo molecular de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Ashizawa T, Matsuura T. Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10): a disease caused by a novel pentanucleotide repeat expansion. *Rinsho Shinkeigaku*. 2001;41(12):1120-2.
- Matsuura T, Yamagata T, Burgess L, Rasmussen A, Grewal P, Watase K, et al. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet*. 2000;26(2):191-4.
- Almeida T, Alonso I, Martins S, Ramos E, Azevedo L, Ohno K, et al. Ancestral origin of the ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). *PLoS One*. 2009;4(2):e4553.
- Teive H, Muñoz R, Raskin S, Arruda W, de Paola L, Werneck L, et al. Spinocerebellar ataxia type 10: Frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. *Mov Disord*. 2010;25(16):2875-8.
- Matsuura T, Ranum L, Volpini V, Pandolfo M, Sasaki H, Tashiro K, et al. Spinocerebellar ataxia type 10 is rare in populations other than Mexicans. *Neurology*. 2002;58(6):983-4.
- Moro A, Puppi R, Camargo C, Moscovich M, Farah M, Teive A. Is fatigue an important finding in patients with spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10)? *Clin Neurosci* 2020;71:150-152.
- Moro A, Muñoz R, Moscovich M, Arruda W, Raskin S, Silveira L, et al. Nonmotor Symptoms in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 10. *Cerebellum*. 2017;16(5-6):938-944.
- Grewal R, Achari M, Matsuura T, Durazo A, Tayag E, Zu L, et al. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Arch Neurol*. 2002;59(8):1285-90.
- McFarland K, Liu J, Landrian I, Zeng D, Raskin S, Moscovich M, et al. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. *Neurogenetics*. 2014;15(1):59-64.
- Ramirez S, Cruz D, Flores L, Baltzar L, Sánchez M, Elzaurdin R. Genetic Perspective of the Congenital Hypothyroidism, *ATXN10* a Candidate Gene. *Annals Thyroid Res*. 2018; 4(2):155-155.
- McFarland K, Liu J, Landrian I, Gao R, Sarkar P, Raskin S, et al. Paradoxical effects of repeat interruptions on spinocerebellar ataxia type 10 expansions and repeat instability. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(11):1272-6.
- Muñoz IA. Neurobiología del suicidio. *CT10* 2018: 17-47
- Nascimento F, Rodrigues V, Pelloso A, Ferreira C, Camarg H, Morod A, et al. Spinocerebellar ataxias in Southern Brazil: Genotypic and phenotypic evaluation of 213 families. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2019; 184: 105427.
- Teive H, Roa B, Raskin S, Fang P, Arruda W, Correa N, et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10 *Neurology* 2004;63(8):1509-12.
- Goel D, Suroliya V, Shamim U, Mathur A, Faruq M. Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10): Mutation analysis and common haplotype based inference suggest its rarity in Indian population. *eNeurological Sci*. 2019; 17(1): 100211.
- 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(4): 234-239.