



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN: **GENÉTICA MÉDICA**

**DESCRIPCIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOS A TIPO 7
(SCA7) EN LA REGIÓN CENTRAL DE VERACRUZ, MÉXICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A:

JOSÉ ALFREDO RAMÍREZ GONZÁLEZ

PROFESOR TITULAR

DRA. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO

DIRECTOR DE TESIS

DR. NORBERTO LEYA GARCÍA / DR. JONATHAN J. MAGAÑA AGUIRRE



Ciudad de México, Febrero 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DESCRIPCIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7
(SCA7) EN LA REGIÓN CENTRAL DE VERACRUZ, MÉXICO**

Comité académico.

DRA. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO

PROFESOR TITULAR

DR NORBERTO LEYVA GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS / ASESOR CLÍNICO

DR. EN C. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE

DIRECTOR DE TESIS / ASESOR METODOLÓGICO

***DESCRIPCIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7
(SCA7) EN LA REGIÓN CENTRAL DE VERACRUZ, MÉXICO***

Firmas de las autoridades de la Dirección de Educación en Salud

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES

SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL

JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

AGRADECIMIENTOS

A mi abuelita Carlota Cossío Béjar, que desde pequeño despertó mi inquietud por la medicina.

A Leticia, Alejandra y Ernesto, porque fuimos, somos y seguiremos siendo un gran equipo.

A toda la familia González, quienes nunca han dejado de apoyarme y creer en mí.

A Mariana, mi futura esposa y pilar indispensable para emprender nuevas aventuras.

A mis profesores que hicieron esta etapa una de las mejores de mi vida, particularmente a la Dra. Claudia Escanamé y al Dr. Alejandro Gómez, así como al Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva.

A Gaby, Chavita y Ana Marta Salim y Fam. Ramírez-García-Luna.

Mis segundas familias en San Luis Potosí.

A mis compañeros y amigos de la Facultad de Medicina, UASLP.

En particular a Sergio Guerrero Ortiz, cuya ausencia dejó un gran vacío, pero muchas enseñanzas.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio de Neuroinmunología, Universidad de Barcelona. Esta etapa definitivamente no hubiera sido lo mismo sin ustedes.

Agradezco de manera especial el apoyo académico brindado por el Consejo de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y a la Fundación Carlos Slim para la Salud por las becas que han permitido forjar esta trayectoria médico-científica.

Una mención especial para mis tutores: Dr. César Cerecedo, Dr. Norberto Leyva, Dr. Jonathan Magaña, así como a Yessi Tapia y Mireya Murillo. Agradezco su invaluable apoyo y mentoría para permitirme concretar el presente trabajo.

A mis profesores: Dra. Arenas, Dra. Valdés, Dr. Hidalgo, Dr. Miranda, compañeros residentes y del Servicio y Laboratorio de Genética INR durante esta etapa que ahora concluye. Gracias infinitas por su paciencia, docencia y amistad.

A todos aquellos pacientes y familiares que depositan su confianza y esperanza en nosotros, despertando la curiosidad científica y fortaleciendo el compromiso y la calidez humana de nuestra profesión.

“Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre” -Adolphe Gubler-



Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Medicina Genómica del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) bajo la Asesoría metodológica del Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre y la Asesoría Clínica del Dr. Norberto Leyva García

Este trabajo fue financiado por el proyecto registrado como PICSA 12-162 de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del Distrito Federal bajo la responsabilidad del Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre

Así como por el proyecto CB-2015-01-258043 del Consejo Nacional de Tecnología y Ciencias (CONACyT) bajo la responsabilidad del Dr. Jonathan J. Magaña Aguirre

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	8
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
III.	JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
IV.	OBJETIVOS.....	29
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
VI.	RESULTADOS.....	36
VII.	DISCUSIÓN.....	57
VIII.	CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO.....	58
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	68
XI.	ANEXOS.....	68

I. RESUMEN

La SCA7 es una entidad neurodegenerativa, autosómica dominante asociada a la expansión inestable de repetidos CAG. Las características principales incluyen disfunción cerebelosa y degeneración pigmentaria de la retina. Es infrecuente a nivel mundial (<1/100,000 individuos) en contraste con la alta prevalencia observada en poblaciones africanas, escandinavas, europeas y en la región sureste de México. Hasta la fecha se han identificado efectos fundadores para esta entidad, incluyendo el reportado en población del centro de Veracruz. El presente trabajo fue realizado en dos fases: 1) clínica (valoraciones multidisciplinarias de los pacientes en protocolos de seguimiento para presintomáticos, sintomático e individuos no afectados), y 2) experimental (PCR multiplex para SCA1, 2, 3, 6 y 7 y análisis de haplotipo). Estadística descriptiva para características clínico-demográficas y pruebas de contraste de hipótesis correspondientes. Se realizaron un total de 210 análisis moleculares: 115 mostraron expansión patogénica en sintomáticos, 95 fueron realizado en familiares asintomáticos en riesgo (23 presentaron alelos de penetrancia completa (>37 repetidos), 5 de ellos con alelos de penetrancia incompleta (todos con 34 repetidos) y 67 en rangos normales (entre 10-12 repetidos), todos ellos en estado heterocigoto). La mayoría de los portadores y afectados por SCA7 comparten un haplotipo común para la variante, aunque interesantemente, se encontraron nuevos marcadores sugiriendo un ancestro diferente para dicha mutación. La clasificación de portadores implica un reto durante el tamizaje de familiares potencialmente en riesgo, permitiendo adecuado asesoramiento genético derivando en los riesgos reproductivos y pronóstico. Hasta 2014 se tenían estudiados 70 pacientes con SCA7 confirmados. Desde entonces y gracias a la implementación de dicho, la calidad del seguimiento multidisciplinario y la tasa de detección han incrementado de manera importante. En el presente trabajo se describe el estado actual de estas familias e individuos afectados, destacando los hallazgos novedosos encontrados.

PALABRAS CLAVES: ATAXIA, HEREDITARIA, ESPINOCEREBELOSA, SCA7, CLÍNICO, EPIDEMIOLOGÍA

II. INTRODUCCIÓN

ATAXIAS HEREDITARIA (AH): PANORAMA GENERAL Y ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS (SCA) AUTOSÓMICO-DOMINANTES (ADCA)

Las **Ataxias Hereditarias (AH)** abarcan un grupo heterogéneo de entidades genéticas que clínicamente comparten marcha con amplia base de sustentación, incoordinación motriz (fina y gruesa) y del habla (disartria escándida), así como un curso progresivo que suele derivar en elevada morbi-mortalidad.

A nivel neuroanatómico, la ataxia puede subdividirse según la topografía involucrada (cerebelosa, sensitiva y vestibular). Si bien la mayoría suele implicar afectación del cerebelo, en ciertos subtipos pueden verse afectadas regiones del sistema nervioso central (otras vías involucradas, principalmente espinocerebelosas y médula espinal), periférico (neuropatías) y/o sistémicas. Ello justifica que clínicamente puedan sobrelaparse los fenotipos -tanto en etapas incipientes como avanzadas- con otros cuadros neurodegenerativos como son las neuropatías periféricas hereditarias y las paraparesias espásticas hereditarias. (T Bird 2019, Synofzik M. et al, 2017)

Estas entidades implican un reto diagnóstico ya que múltiples etiologías no genéticas pueden mimetizar dicho cuadro, dentro de las que se incluyen las metabólicas, infecciosas, vasculares, autoinmunes, por efecto de masa (ej. neoplásicas), paraneoplásicas, tóxicas y medicamentosas, carenciales, entre otras. De igual manera, es imperativo determinar la etiología molecular ya que algunas pueden ser tratables como lo son la ataxia por deficiencia de vitamina E, de coenzima Q10 (CoQ10), la Enfermedad de Refsum y la Xantomatosis Cerebrotendinosa (CTX). (Wallace, S. E., & Bird, T. D., 2018).

La clasificación de estas complejas entidades es un área dinámica que ha sufrido algunos cambios desde los primeros esfuerzos realizados (Harding AE et al, 1983), sobre todo con el

advenimiento de diagnóstico molecular (que permitieron elucidar los primeros genes asociados (*ATXN1* y *FXN* para SCA1 y Ataxia de Friedreich, respectivamente). (Banfi, S. et al, 1994; Montermini, L., et al, 1995).

Existen diversos criterios que permiten orientar su abordaje, entre los que se incluyen: edad de inicio, patrón de herencia, etiología molecular subyacente, extensión de áreas afectadas (focal vs difusa) y las manifestaciones acompañantes a nivel neurológico y/o sistémico.

Con respecto a la edad de inicio, se clasifican de la siguiente manera: congénitas e infantiles, juveniles/inicio temprano (*early onset, EO*) y aquellas de inicio tardío (*adult onset, AO*). Los patrones de herencia en las AH pueden ser de tipo mendeliano (autosómico dominante - AD y recesivos - AR, así como ligadas al sexo) o con patrones no clásicos (principalmente de tipo mitocondrial), presentando las correspondientes implicaciones en el abordaje y asesoramiento de las mismas. Según los criterios anteriores, podemos definir tres grupos principales de ataxias hereditarias:

1. *Congénitas o infantiles*, con inicio de manifestaciones antes de los 2 años. Suelen ser predominantemente autosómica recesiva (ARCA, por sus siglas en inglés).
2. *Juveniles/inicio temprano (early onset, EO)* cuando debutan antes de los 25 años. En este grupo podemos observar heterogeneidad en la herencia, incluyendo tanto las AR, AD, aquellas ligadas al X y las de origen mitocondrial.

3. Inicio tardío (adult onset, AO) posterior a los 25 años. El patrón más frecuente es el autosómico dominante (ADCA, por sus siglas en inglés). (Fig. 1)

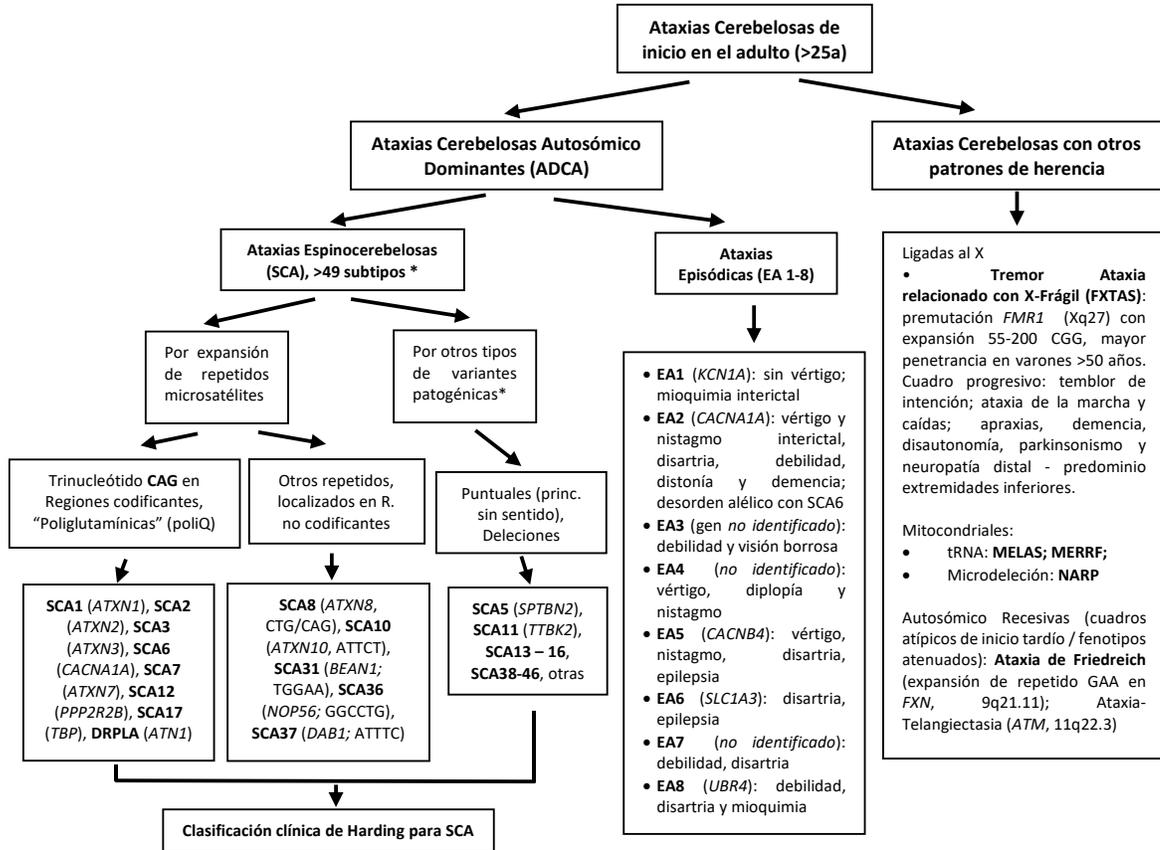


Fig. 1 Ataxias Cerebelosas de inicio en el adulto (>25a). *Dentro del grupo de las Ataxias Espinocerebelosas (SCA) pueden existir ciertas excepciones, por ejemplo: evolución clínica (SCA29, congénita y no progresiva), patrón de herencia (SCA24, autosómico recesiva), entre otras.

Con relación al abordaje de las AH, éste suele incluir una serie de estudios que podrán ser similares para varias de ellas (principalmente de neuroimagen y electrodiagnóstico) en conjunto con ciertas pruebas especializadas (pruebas bioquímicas específicas, estudios y valoraciones clínicas acorde a las manifestaciones particulares).

Se han descrito más de 49 subtipos (Klockgether T et al, 2019; Pilotto F et al, 2018), identificando su etiología molecular y ciertos rasgos clínicos distintivos en más de 37 de ellas. Desafortunadamente, el alcance técnico de pruebas moleculares disponibles como PCR multiplex y secuenciación de siguiente generación (*Next Generation Sequencing, NGS*) limita la detección de ciertos tipos de variantes patogénicas (mutaciones puntuales y expansiones de repetidos microsátélites) y subtipos de ataxias hereditarias (Wallace, S. E., & Bird, T. D., 2018).). Aunado a lo anterior, su baja frecuencia en la población general, así como la amplia heterogeneidad que las caracteriza, dificulta su temprana identificación y adecuado manejo.

Pese al incremento en genes identificados y caracterización de los respectivos subtipos de AH, hasta la fecha no se cuenta con tratamientos que logren frenar o revertir sus manifestaciones. Dentro del tratamiento únicamente se cuenta con manejo sintomático y paliativo, así como el óptimo asesoramiento tanto a los pacientes como a sus familiares en riesgo de portar la mutación para el diagnóstico e inicio oportuno del manejo multidisciplinario requerido.

En relación con las **Ataxias Cerebelosas Autosómico Dominantes (ADCA)**, suelen debutar en la edad adulta (25 años en adelante) aunque debido al fenómeno de anticipación observado en algunas de ellas, pueden presentar una edad de inicio juvenil, infantil o hasta congénitas, implicando un pronóstico más sombrío en aquellas de inicio más precoz. (Klockgether T et al, 2019; Pilotto F et al, 2018) (**Figura 2**)

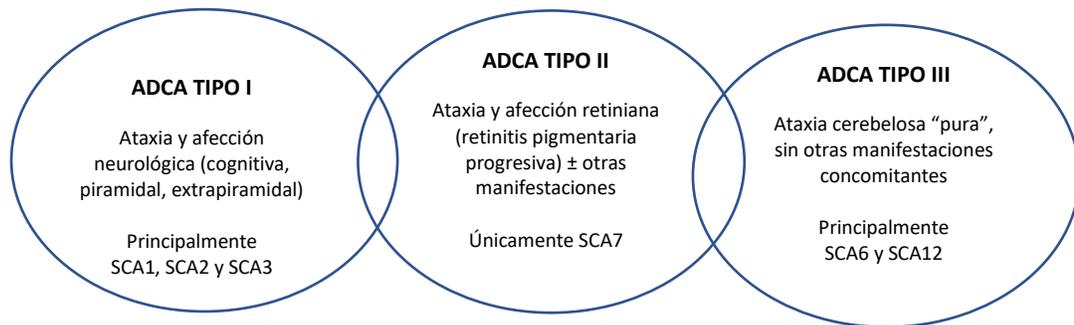


Fig. 2 Clasificación de Harding para ataxias cerebelosas autosómico dominantes (ADCA)

Las manifestaciones clínicas incluyen pérdida progresiva de la coordinación y motricidad fina, que pueden acompañarse de otros signos piramidales, extrapiramidales y neurológicos complejos (deterioro cognitivo, epilepsia, entre otros). A nivel histopatológico en cerebelo, suele observarse como hallazgo casi general una pérdida importante de células de Purkinje, así como degeneración de tractos espinocerebelosos y propiamente en tallo cerebral, lo cual puede explicar parcialmente la sintomatología en ciertos subtipos de SCA.

Dentro de este grupo de entidades ADCA, las de mayor frecuencia y probablemente severidad, se presentan por mutaciones dinámicas de secuencias "microsatélites", como se aborda a continuación.

ORIGEN DE LAS EXPANSIONES ANORMALES DE REPETIDOS MICROSATÉLITES

Las regiones microsatélite (MS) son secuencias de DNA de múltiples copias (**Fig.3**) y constituyen hasta cientos de regiones MS por Mb de DNA nuclear. Estos MS son también conocidos como repetidos de secuencia corta (*short tandem repeats, STR*) o de secuencia única (*single sequence repeats, SSR*), constituidos por secuencias de 1-6 pb repetidas en tándem, normalmente abarcando <100 pb y distribuidos a lo largo del genoma nuclear. Ello

corresponde hasta en un 3% del genoma humano, una cifra similar a la correspondiente para secuencias codificantes (aproximadamente 2%).

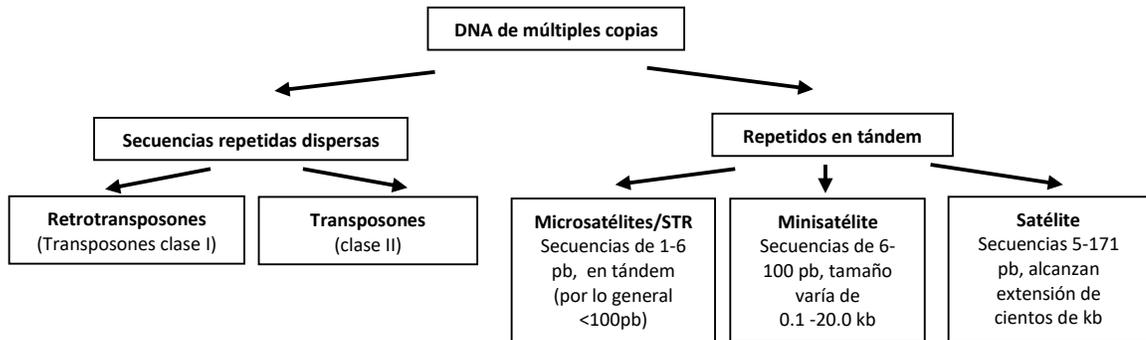


Fig. 3 Clasificación de secuencias de DNA presentes en múltiples copias.

Los MS se clasifican acorde a la región génica donde se localicen, fundamentalmente en regiones codificantes y en aquellas no codificantes (intrónicos, regiones regulatorias no traducidas 5' y 3', 5'UTR y 3'UTR por sus siglas en inglés).

Debido a su naturaleza repetitiva, existe una inherente propensión para cambios en su tamaño (ya sean expansiones o contracciones) mediante tres mecanismos o circunstancias especiales: *reparación* (mecanismo de reparación por apareamiento anómalo de bases, MMR por sus siglas en inglés), durante la *replicación* (fase S del ciclo celular) o al momento de la *recombinación* (meiosis). (Guy-Rickard, 2021) El incremento de repetidos se lleva a cabo tanto en fase replicativa (ej. expansión en células germinales, potencialmente heredable) como en la fase no replicativa (ej. mosaicismo somático, predominantemente en determinados tejidos como cerebelo y retina en el caso de SCA7). (Polleys, E. J., et al, 2017)

Cualquiera que sea el origen de las expansiones, ello deriva en una alta tasa de mutación tanto a nivel germinal como somático (*mutación dinámica*), confiriendo amplia variabilidad

en dichos loci e incluso heterogeneidad multialélica entre individuos genéticamente relacionados. Por este motivo se consideran polimorfismos importantes para la plasticidad del genoma humano, aunque también están implicados con determinadas entidades por expansiones en rangos patológicos. (Nussbaum, R . L., et al, 2016; Thompson G., 2019)

1) RECOMBINACIÓN ANÓMALA

Durante la meiosis, específicamente en la fase de cigoteno, sucede el fenómeno de recombinación. Los desenlaces que esto puede originar son una recombinación homóloga (HR por sus siglas en inglés, lo que habitualmente sucede), recombinación homóloga no alélica (NAHR por sus siglas en inglés, deletéreo en ocasiones) e incluso situaciones de conversión génica (mecanismo por el cual una secuencia de DNA reemplaza a una homóloga favoreciendo que estas se vuelvan idénticas entre sí).

Los repetidos MS son capaces de originar muescas, huecos o rupturas (*nicks, gaps, breaks*) en el DNA – estas últimas tanto de cadena simple (SSB) como de doble cadena (DSB) . Estas anomalías son reparadas por mecanismos de escisión de bases (BER) para los dos primeros o mediante mecanismos de reparación acoplados a la recombinación como son HR (DSB), escisión de nucleótidos (NER) o MMR (cuando es SSB).

2) REPLICACIÓN Y REPARACIÓN DEFICIENTES

Los elementos repetitivos en el DNA como lo son los MS conllevan un reto para la maquinaria replicativa. Estas regiones genómicas pueden adoptar estructuras atípicas a la forma DNA-B (nativa en eucariotas) que bloqueen la adecuada progresión de la maquinaria replicativa (“replicative fork stalling”). El estancamiento prolongado de la maquinaria puede tener diversas consecuencias, bien inocuas o deletéreas, incluyendo expansiones, contracciones y fragilidad cromosómica en dichos sitios. (Polleys, E. J., et al, 2017)

Durante la fase S, la DNA polimerasa (DNApol α y β) permite la elongación de las cadenas nacientes en conjunto con las proteínas RFC (*replication factor C*) y PCNA (*proliferating nuclear cell antigen*) que forman una abrazadera estable con el DNA nativo.

Cuando la polimerasa llega a las secuencias ricas en repetidos microsatélites STR, ésta llega a sufrir un desliz, disminuyendo su procesividad y fidelidad y dando origen a la formación de asas de inserción-delección (*insertion-deletion loops, IDL*). Debido a la imposibilidad para replicar ágilmente estas estructuras complejas IDL, se frena el proceso y simultáneamente se reconoce el defecto en la cadena naciente mediante proteínas del complejo de reparación por bases mal apareadas (*mismatch repair, MMR* por sus siglas en inglés (Dion, V. 2013; Wheeler, V. C., 2021)

El mecanismo MMR está integrado por 4 proteínas clave: homólogo 1 de mutL (MLH1), homólogo 2 de mutS (MSH2), homólogo 6 de mutS (MSH6) y la proteína de segregación postmeiótica incrementada (PMS2). Estas proteínas forman complejos de heterodímeros mediante los cuales se reconoce el apareamiento anómalo. Las proteínas MSH2 junto con MSH6 o MSH3 y se escinde dicho segmento (actividad exonucleasa de MLH1/PMS2) reiniciando la síntesis y unión de la región reparada (DNA Polimerasa delta - DNApol δ y ligasa LIG1).

En el caso de las expansiones de repetidos, una vez concluida la reparación por el complejo MMR se reinicia la síntesis, aunque habiéndose establecido uno o varios tripletes adicionales en la secuencia naciente.

Cabe destacar que estas asas IDL son resistentes tanto a este como a otros mecanismos de reparación, motivo por el cual difícilmente logran observarse contracciones de repetidos en las siguientes generaciones sino una tendencia a expansiones cada vez mayores. (Wheeler, V. C., & Dion, V., 2021).

ENFERMEDADES POR EXPANSIÓN DE REPETIDOS POLIGLUTAMÍNICOS Y ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS

Con respecto a los mecanismos de fisiopatogenia, las enfermedades por expansión de repetidos se clasifican según el tipo de microsatélite involucrado. Un grupo de nueve enfermedades se caracterizan particularmente por la expansión del trinucleótido CAG, también conocidas como “poliglutamínicas” o “poliQ”. Estas enfermedades poliQ incluyen a la Enfermedad de Huntington, Distrofia muscular espinobulbar de Kennedy (SBMA) así como la Atrofia Dentado-Rubro-Palido-Louisiana (DRPLA). Mención específica merecen las SCA, clasificadas según el tipo de variante patogénica que la origine (expansión de repetidos microsatélites, mutaciones puntuales, inserciones/delecciones) y la región génica donde esta se localice (codificantes y no codificantes). Aquellas por expansión de microsatélites se subdividen en las SCA “poliglutamínicas” o “poliQ” (SCA tipo 1, 2, 3, 6, 7 y 17), y en aquellas que implican otro tipo de repetido. (Polleys, E. J., et al, 2017; Lieberman A.P. et al, 2019)

Como concepto general, se acepta que las SCA poliQ suelen situarse en regiones codificantes y estar restringidas a un número limitado de repetidos, mientras que las SCA por otro tipo de repetidos suelen estar localizadas en regiones intrónicas o reguladoras (ej. regiones no traducidas 5´ o 3, 5´UTR o 3´UTR por sus siglas en inglés respectivamente) y pueden llegar hasta varios miles de repetidos como es el caso de la Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1). (Bird TD., 2019).

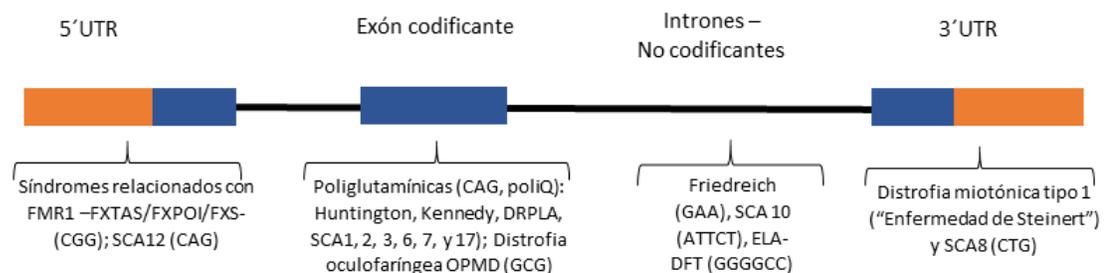


Fig. 4 Enfermedades por expansión de repetidos: se indican algunas entidades por expansiones y los microsatélites implicados entre paréntesis, incluyendo poliglutamínicas (poli-Q). (Polleys, E. J., et al, 2017; Lieberman A.P. et al, 2019)

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO ACTUAL DE LAS SCA

A nivel mundial, las ataxias espinocerebelosas (SCA) pueden variar en prevalencia acorde a factores étnicos-geográficos, aunque se acepta que las más frecuentes son -en orden descendente- la SCA3, SCA2, SCA1, SCA7 y SCA6. Estas ataxias comparten ciertos rasgos en común como su origen molecular por expansiones de repetidos poliQ. (**Tabla 1**)

Se caracterizan por presentar expansiones patológicas suelen mutar de manera dinámica formando estructuras estables de DNA anómalo y complejo para el acceso de la maquinaria de reparación por apareamiento incorrecto de bases (*mismatch repair*, *MMR* por sus siglas en inglés). La instauración de trinucleótidos repetidos en la cadena naciente sin lograr ser editada, deriva en efectos deletéreos sobre el portador (ej. alteración en la expresión génica, en la transcripción y el mRNA naciente, sobre la traducción, modificación de la función proteica) y potencialmente sobre su descendencia.

Tabla 1. Ataxias espinocerebelosas (SCA) más frecuentes a nivel mundial.

**Adaptado de Buijsen R.A.M. et al., 2019.*

	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA7
GEN / LOCUS / PROTEÍNA	<i>ATXN1</i> , 6p22.3; Ataxina-1	<i>ATXN2</i> , 12q24.12; Ataxina-2	<i>ATXN3</i> , 14q32.12; Ataxina-3	<i>CACNA1A</i> , 19p13.13; <i>CACNA1A</i>	<i>ATXN7</i> , 3p14.1; Ataxina-7
NÚMERO DE REPETIDOS Y FENOTIPO ESPERADO:	6–35	14-31	11-44	4-18	4-19
• RANGO NORMAL	(6-44)* ---	32	45-59	19	28-33
• PREMUTACIÓN • PENETRANCIA INCOMPLETA	36–38	33-36			34-36

<ul style="list-style-type: none"> • PENETRANCIA COMPLETA • CONGÉNITO / INICIO PRECOZ 	39-91 (45-91)* ---	>37 >44	60-87	20-33	>36 >46
CUADRO CLÍNICO	Disartria, piramidalismo (espasticidad, hiperreflexia) deterioro cognitivo	Movimientos sacádicos lentos, hiporreflexia, polineuropatía, debut infantil	Parkinsonismo, piramidalismo (espasticidad, hiperreflexia) *"Enfermedad de Machado-Joseph (MJD)"	Disartria, nistagmo, temblor en reposo *Desorden alélico a Ataxia EA2	Degeneración retiniana, piramidalismo oftalmoplejía, hipercinesia, disautonomía, alt. del sueño

El llamado “*fenómeno del umbral*” se refiere a la presencia de rangos estrechos de repetidos en el alelo afectado, dentro de los cuales podemos encontrar estados de alelos normales, en premutación o como portador (sintomático/presintomático). La implicación clínica directa con este hallazgo es su relación estrecha con el “*fenómeno de anticipación*” previamente mencionado. (Guy-Ricard, 2021; Polleys, E. J., et al, 2017; Lieberman A.P. et al, 2019)

El origen parental del alelo expandido también tiene relevancia clínica en este tipo de mutaciones dinámicas. Si bien no se comprende exactamente qué origina este efecto, se asume que pudieran estar involucrados mecanismos de selección sobre gametos afectados ya sea en la ovogénesis o espermatogénesis. En el caso de las ataxias espinocerebelosas, la expansión suele suceder preferencialmente durante la formación de gametos masculinos mientras que en otras entidades por expansión de repetidos como la distrofia miotónica tipo 1 (DM1), esta suele provenir de los gametos femeninos. (Bird T., 2019)

Dentro de las SCA previamente mencionadas, la ataxia tipo 7 (SCA7) destaca por su alto impacto discapacitante a nivel físico y de manera peculiar a nivel visual. Aunado a lo anterior, en México se ha identificado una elevada prevalencia en la región central de

Veracruz por la cual se cuenta en nuestro país con la serie de casos más grandes a nivel mundial.

PANORAMA GENERAL DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7 (SCA7)

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) es una entidad neurodegenerativa poco frecuente, con herencia autosómico dominante asociada a la expansión inestable de repetidos CAG que se traducen en largos tractos de poliglutaminas (poliQ). Las características principales de la SCA7 incluyen disfunción cerebelosa, hiperreflexia, temblor postural, degeneración pigmentaria de la retina (característica de esta entidad y ausente en otros subtipos de SCA) y oftalmoplejía. (Rodríguez-Labrada L, et al., 2020).

Dentro de las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes (ADCA), la SCA7 representa <2% y es infrecuente a nivel mundial (<1/100,000 individuos) en contraste con la alta prevalencia observada en poblaciones africanas, escandinavas (Suecia y Finlandia), del centro de Europa y en la región sureste de México. Hasta la fecha se ha logrado identificar el efecto fundador para esta entidad en diversas regiones del mundo, incluyendo el reportado en nuestra población (Magaña JJ, et al., 2013; Magaña JJ, Tapia-Guerrero Y. et al, 2014). (ver **Fig.5**)

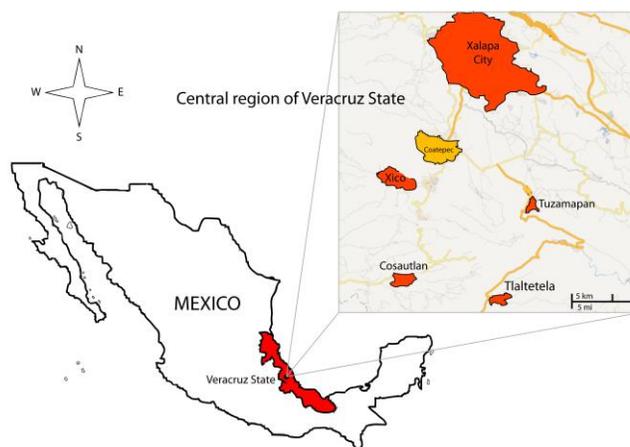


Fig. 5. Regiones geográficas en México con casos confirmados de SCA7 (2014)

Hasta 2014 (Velazquez-Perez L, Cerecedo-Zapata C. et al.; 2015) se tenían 70 pacientes con SCA7 confirmados (PCR multiplex para tamizaje de SCA1, 2, 3, 6 y 7; realizada en el Laboratorio de Genética y Genómica – INR LGII). Desde entonces y gracias a la implementación de protocolos para estudio de SCA7 en estado presintomático y sintomático, la calidad del seguimiento multidisciplinario y la tasa de detección han incrementado de manera importante.

ASPECTOS CLÍNICOS EN SCA7

La ataxia espinoocerebelosa tipo 7 (SCA7) se caracteriza por ataxia, incoordinación y retinosis pigmentaria (distrofia de conos y bastones con progresión hasta la ceguera total), entre otras manifestaciones. **(Tabla 2)** Hasta la fecha no se cuenta con ningún tratamiento que logre frenar o revertir la neurodegeneración, únicamente manejo sintomático de las complicaciones (ej. disfagia, broncoaspiración, discapacidad física y visual) y cuidados paliativos cuando los pacientes lo ameritan.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas más frecuentes en SCA7

Manifestación clínica	%	Características o particularidades de dicha manifestación
Ataxia cerebelosa	100%	Marcha inestable con base de sustentación amplia, dismetría y disdiadococinesia
Disartria	100%	Alteración en la articulación del lenguaje
Disfagia	40%	Predispone a morbimortalidad (broncoaspiración, neumonías)
Anormalidades oculomotoras	80%	Movimientos oculares sacádicos lentos, dismetría sacádica, nistagmo evocado; oftalmoplejía en fases avanzadas
Degeneración de motoneurona superior (MNS) y/o inferior (MNI)	100%	MNS: principalmente hiperreflexia y espasticidad bilateral. MNI: fasciculaciones, debilidad y atrofia muscular, hipo o arreflexia, pérdida de sensibilidad distal)

Alteración en la sensibilidad	40%	Hipoestesia a presión ligera, con alfiler y/o alteración en la propiocepción
Síndrome de piernas inquietas	35%	De carácter involuntario, suele exacerbar durante periodos vespertinos y nocturnos
Deterioro cognitivo	20%	Alteración ejecutiva y funciones mentales superiores (atención, abstracción, cálculo, memoria, percepción razonamiento)
Alteraciones conductuales	10%	Distorsión de la realidad, agresividad, ansiedad/depresión
Distrofia retiniana (de conos y bastones)	70%	<u>Fase inicial</u> : Hemeralopía y discromatopsia (incapacidad para distinguir luces brillantes y discriminación a los colores, respectivamente); fotofobia progresiva <u>Fase avanzada</u> : Pérdida progresiva de visión central (escotomas) que progresa a ceguera total <u>Fondo de ojo</u> : degeneración macular, progresando a pigmentación granular y atrofia de epitelio pigmentario en retina periférica

Dentro del grupo de las SCA, la SCA7 es la que presenta mayor inestabilidad somática y germinal, lo que conduce a un mosaicismo con elevada heterogeneidad en el número de repetidos y en el cuadro clínico. El número normal de repetidos es 4-18 CAG en el tracto polimórfico. El número de CAG con penetrancia completa es a partir de los 37 repetidos. (Velazquez-Perez L., et al.; 2015; Rodriguez-Labrada L, et al., 2020).

Dependiendo del tamaño de la expansión y en correlación con la edad de presentación se describe: fenotipo de inicio temprano (*early onset, EO*) con penetrancia completa por arriba de 47 repetidos, habitualmente presentando degeneración retiniana progresiva, mientras que aquel de inicio en la edad adulta (*adult onset, AO*) suele relacionarse con expansiones heterocigotas entre 37-46 repetidos manifestándose con alteraciones extrapiramidales y trastornos del movimiento. Cabe mencionar que se han identificado expansiones de hasta 460 CAG. (Velazquez-Perez L., et al.; 2015; Magaña JJ et al, 2014)

Ciertas similitudes tanto en la fisiopatología como en correlaciones genotipo-fenotipo han sido descritas de manera general a las ADCA poliglutámicas (poliQ) más frecuentes en México y el mundo (SCA1, 2, 3,6 y 7):

1. A un mayor número de repetidos, se observa fenómeno de anticipación y presentación de fenotipo de inicio temprano (EO) con velocidad de progresión y severidad más acentuadas
2. Origen paterno del alelo expandido puede correlacionar con anticipación y severidad de la evolución.
3. Hasta la fecha no se han identificado desórdenes alélicos relacionados con la mayoría de los genes involucrados en las ADCA (a excepción de SCA6 y EA2 , ambas relacionadas con *CACNA1A*).

Un aspecto clínico que merece mención aparte es aquel del estudio y seguimiento de los individuos presintomáticos. (Lêdo, S., Ramires, et al, 2018). Este grupo se define como aquellos que, siendo portadores de la expansión patogénica en el gen descrito, no se logra determinar de manera precisa su afectación con datos clínicos confiables. Ello tiene diversas implicaciones, tanto propias para el individuo (ej. confirmación diagnóstica, inicio del seguimiento, impacto en pronóstico), como para sus familiares inmediatos (ej. estratificación del riesgo de encontrarse en estado de portador, tamaño de la expansión y fenotipo esperable, entre otras). (Lêdo, S., Ramires, et al, 2018; Paneque, M., et al, 2019)

De igual manera, surgen diversos dilemas bioéticos al momento del asesoramiento preprueba y/o posprueba en diversos escenarios como se detallan a continuación: aquellos sujetos asintomáticos que se conocen en riesgo por familiares con sospecha de SCA7 (ej. del 25% o 50% según el grado de parentesco con el afectado), menores de edad en riesgo de ser portadores (ACMG/ACP, 2013), aquellos presintomáticos/sintomáticos que rechazan conocer su estado “molecular/alélico” (ej. sanos vs. portadores) y aquellos que -pese a la negativa de familiares con sospecha de SCA7 para su confirmación molecular-, solicitan su

estudio genético y pueden revelar un “doble diagnóstico” o “diagnóstico no solicitado” (tanto para ellos como para familiar afectado no estudiado previamente). (Bonnard, A., et al, 2019). Con base en lo anterior, es indispensable un abordaje cauto y multidisciplinario mediante el cual puedan establecerse las condiciones familiares, la comprensión y asimilación del hecho de conocer su condición y el estado cognitivo y psiquiátrico previo incluso al asesoramiento preprueba y/o posprueba. (ver Fig. 7. *Flujograma de atención para Ataxias hereditarias (AH)*)

FISIOPATOLOGÍA EN SCA7

A nivel molecular, se presenta una expansión del repetido CAG en el exón 3 de *ATXN7* (3p14.1), codificando para un tracto poliglutamínico de tamaño variable (de entre 4-19 repetidos CAG). Dos isoformas son codificadas a partir de *ATXN7*, compartiendo dominios en común pero extremo C-terminal específico: **ATXN7a**, de 892 residuos de aminoácidos, de localización nuclear y la más estudiada por su interacción con el *complejo SAGA* (SPT-ADA, GCN5, ATXN7) y CRX; la isoforma **ATXN7b** de 945 residuos de aminoácidos, de localización citoplasmática y poco caracterizada. (Fig.6) En términos generales, la ataxina 7 nuclear (ATXN7a) es una subunidad del complejo acetiltransferasa de histonas y está implicada en desubiquitinación y regulación de la expresión de múltiples genes, de predominio tanto a nivel cerebeloso como retiniano (a este nivel con el factor de transcripción CRX).

ATXN7a interactúa con diversas subunidades del complejo multimérico SAGA, dentro de las cuales destacan:

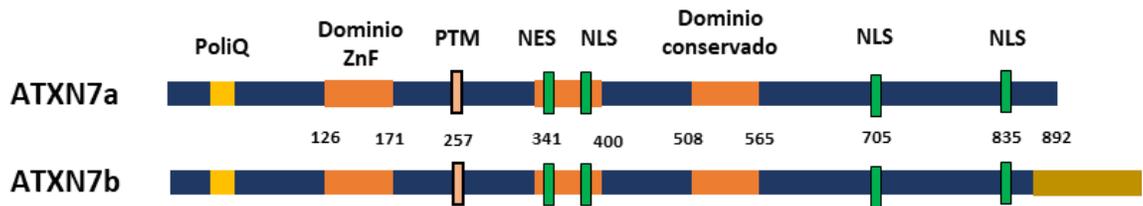


Fig. 6. Isoformas p.ATXN7. Abreviaturas: expansión poliglutamínica (PoliQ), dominio de dedo de Zinc (ZnF), sitio de modificación postraduccional (PTM), señal de exportación y de localización nuclear (NES y NLS; respectivamente). *Adaptado de Karam y Trottier, 2018

- SPT-ADA y GCN5, ambos con actividad de acetiltransferasa (H3K9ac) sobre promotores, favoreciendo accesibilidad para maquinaria transcripcional.
- ATXN7-L3, estructura de ensamblaje para SAGA e implicada en el módulo de desubicitinación
- USP22 = desubicitinación a nivel de H2 (H2Bub) para inicio y elongación de la transcripción
- CRX (factor transcripcional en conos y bastones), entre otros.

En la variante silvestre de ATXN7 se observan modificaciones postraduccionales características, principalmente acetilación y SUMOilación en el residuo de lisina en la posición 257 (K257). En contraste, la ATXN7 mutante (mATXN7) presenta ciertas modificaciones que no suelen suceder en el tipo silvestre, siendo dos de ellas las más relevantes:

1. Expansión poliQ anormalmente larga (>37 repetidos CAG) y acetilación (K257ac), que protegen de la autofagia y estabilizan a la mATXN7.
2. Proteólisis por caspasa 7 del extremo N-ter con expansión poliQ y ZnF, liberando pequeños fragmentos tóxicos (55kDa) de mATXN7 que permanecen en el núcleo.

Lo anterior predispone a la formación de inclusiones nucleares amiloides de difícil degradación y que secuestran componentes del complejo SAGA. Las inclusiones nucleares predominan en neuronas susceptibles (ej. Purkinje-cerebelo y retina-fotorreceptores conos y bastones). Dentro de los mecanismos para el desarrollo de estrés oxidativo y neurodegeneración (Paulson H. et al, 2019; Palau F, 2017; Borbolla-Jiménez et al, 2021) se mencionan a continuación:

- Toxicidad mediada por RNA con el expandido (expanded tandem repeat RNA, xtrRNA)
- Traducción asociada a repetidos no-AUG (traducción tipo *RAN*, por sus siglas en inglés) y cambios en el marco de lectura a nivel ribosomal
- Agregación de mATXN7 SUMoilada, induciendo formación de agregados “redondos” en contraste con los no-SUM “estelados”, que secuestran caspasas-3 y 19, subunidad del proteasoma y chaperona HSP70).
- Secuestro y agregación de componentes del complejo SAGA
- Alteración de otros factores transcripcionales (CBP, p53) y genes tejido-específicos
- Alteración de RNA no codificantes: 1) niveles bajos de miR-124 promueven la acumulación y traducción de mRNA-mATXN7, perpetuando la proteotoxicidad; 2) lnc-SCA7 también regulan la expresión de ATXN7 (igualmente alterados en SCA7), entre otros. (Palau F, 2017; Borbolla-Jiménez et al, 2021).

MODIFICADORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS DE SCA7

Las mutaciones dinámicas poseen un marcado efecto dependiente del progenitor afectado. En el caso de la SCA7, el origen paterno del alelo afectado suele implicar mayor expansión intergeneracional (>10 repetidos en la descendencia afectada). (Ramos A., et al, 2016; Karam A., Trottier Y., 2018; LaSpada A., 2020)

Otro efecto interesante en estas entidades por expansiones de repetidos es el “mosaicismo somático” que las caracteriza, siendo este el modificador genético más importante para su fisiopatología y evolución clínica. La heterogeneidad en el tamaño de la expansión dentro de diferentes tejidos de un mismo individuo (ej. regiones específicas del sistema nervioso central o a nivel gonadal) se ha demostrado en enfermedades relacionadas (*Enfermedad de Huntington, EH*) correlacionando determinadas manifestaciones clínicas y progresión de la enfermedad. Desafortunadamente esto puede ser evaluado únicamente postmórtem. (Karam A., Trottier Y., 2018; LaSpada A., 2020)

Un mecanismo por medio del cual puede controlarse la expansión es mediante las interrupciones en los repetidos. Estas interrupciones varían según el tipo de microsatélite involucrado y suelen implicar generalmente el cambio de una sola base, con lo cual se restablece de manera más ágil la procesividad de la polimerasa. En el caso de SCA7 no se han reportado estas interrupciones, explicando en parte la elevada inestabilidad que la caracteriza. (Menon RP et al., 2013)

Las regiones de cromatina donde se sitúan las expansiones están igualmente reguladas a nivel epigenético: las modificaciones postraduccionales de histonas, los RNA no codificantes (ncRNA) y los cambios directos a nivel de DNA pueden influir en la estabilidad de la expansión, accesibilidad para la expresión génica y reparación de DNA. (LaSpada A., 2019) Cambios en los factores involucrados para estas maquinarias se han asociado con fenotipos variables de SCA. Otros factores por considerar son la dieta y el estilo de vida, aunque ello es difícil de correlacionar con la progresión de la enfermedad. (Libby RT et al. 2008)

Habiendo destacado el panorama epidemiológico, clínico y molecular de la SCA7 en la región central de Veracruz (y otras entidades de la república), surge la trascendencia del presente trabajo.

III. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La SCA7 se distingue del resto de las ataxias por la presencia de retinopatía progresiva irreversible asociada al síndrome cerebeloso, implicando una severa discapacidad motora y visual. Los reportes de la SCA7 con los que hasta ahora se cuenta, son escasos y se han basado en cohortes muy pequeñas debido a la baja prevalencia de esta entidad. Además, la heterogeneidad genética condiciona a su vez una amplia variabilidad fenotípica, dificultando un adecuado manejo y pronóstico. Al ser considerada como una enfermedad huérfana, los sistemas de salud no cuentan habitualmente con una metodología adecuada en la atención especializada de estos pacientes, por lo que el diagnóstico oportuno, el registro de la prevalencia de la enfermedad, el seguimiento del tratamiento y el análisis detallado del comportamiento de la historia natural de la patología, son indispensables para definir esquemas de salud para la atención especializada de estos pacientes.

Por lo tanto, en este proyecto multidisciplinario se analizó la mayor casuística conocida hasta el momento con SCA7, identificando una serie de marcadores clínicos y genéticos en etapas sintomáticas y presintomáticas acorde a modelos previamente descritos para otras entidades. Este enfoque traslacional, es decir, la interacción e integración de las ciencias básicas y clínicas (Bakir M, 2011), permitió una mayor comprensión, mejor seguimiento y asesoramiento tanto a las familias e individuos potencialmente en riesgo de desarrollar y transmitir dicha entidad a su descendencia. Ante este problema, en este trabajo se realizó una caracterización detallada y actualizada de SCA7 en la región central de Veracruz, considerando factores clínicos, genéticos, socio-demográficos y epidemiológicos. Considerando como pregunta de investigación: ¿el conocer el panorama actual de la SCA7 en la región central de Veracruz nos ayudará a caracterizar mejor la patología y generar mejores programas de atención a los pacientes?

IV. OBJETIVOS GENERALES Y PARTICULARES

OBJETIVO GENERAL

Presentar una actualización del estado genético, clínico y epidemiológico de la SCA7 en la región central del estado de Veracruz, destacando los hallazgos novedosos encontrados en estas familias e individuos afectados.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Establecer una ruta diagnóstica adecuada para determinar la presencia de la SCA7 en la región central del estado de Veracruz para identificar a pacientes sintomáticos.
2. Realizar una actualización del estado actual socioeconómico y epidemiológico de la población fundadora de SCA7
3. Determinar mediante información clínica, genealógica y molecular, la frecuencia de los portadores presintomáticos de SCA7 e identificar posibles signos prodrómicos.
4. Definir y correlacionar las manifestaciones clínicas y las características genéticas de los pacientes sintomáticos con SCA7 en la población analizada.
5. Definir la ruta crítica de atención al paciente sintomático y presintomático, y su seguimiento a través de un algoritmo de manejo multidisciplinario del paciente.
6. Proponer los estándares de calidad en la atención y asesoramiento de familiares en riesgo de presentar y/o transmitir esta entidad a su descendencia, así como sus consideraciones bioéticas.

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente trabajo se desarrolló en dos etapas: etapa clínica y etapa de análisis molecular.

Se analizaron y recopilaron los datos clínicos, genealógicos y moleculares de las familias y sus integrantes reclutadas del año 2011 al 2021 para participar en el protocolo de vigilancia

y diagnóstico de SCA7 del grupo de trabajo del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) y el Centro de Rehabilitación e Inclusión Social (CRISVER) de Veracruz.

Como primera fase para el estudio de ataxias hereditarias (AH), se estableció una ruta crítica para el análisis de los sujetos. En la Figura 7 se observa la ruta para el reclutamiento de pacientes a través del diagnóstico clínico y molecular.

A cada sujeto de estudio se le realizó una historia y exploración clínica completa [exámenes estándares neurológicos de acuerdo con los procedimientos de la Clínica Mayo (Denny-Brown et al., 1982)], seguida de la evaluación de los síntomas cerebelosos usando la escala “Assesment and Rating of Ataxia” (SARA *por sus siglas en inglés*) (Schmitz-Hubsch et al., 2006) mientras que, la exploración de datos extracerebelosos se llevó a cabo usando la escala “The Inventory of Non-Ataxia Symptoms” (INAS *por sus siglas en inglés*) (Schmitz-Hubsch et al., 2008) (**Anexos 2 y 3**). A través de este análisis se analizaron pacientes sintomáticos e individuos en riesgo, con la finalidad de identificar posibles portadores asintomáticos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

En los siguientes apartados, se describen los criterios utilizados para la selección de la población estudiada. Se consideraron los siguientes grupos de individuos para SCA7: individuos en riesgo, presintomáticos y sintomáticos.

a) Individuos con SCA7 sintomáticos

- a. Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico clínico y molecular (expansión >37 CAG en *ATXN7*) de SCA7.
- b. Criterios de exclusión: Pacientes que presentaban ataxia secundaria a otra etiología (carencial, alcoholismo, drogas, neoplasias, patología vascular, malformaciones congénitas, otras alteraciones genéticas, enfermedades crónico-degenerativas, autoinmunes e inflamatorias, entre otras).

- c. Criterios de eliminación: Pacientes con muestra insuficiente para realizar las pruebas moleculares establecidas. Todos aquellos sujetos a los que no se les logró completar el 100% de los procedimientos requeridos o que hayan abandonado el estudio por decisión propia.

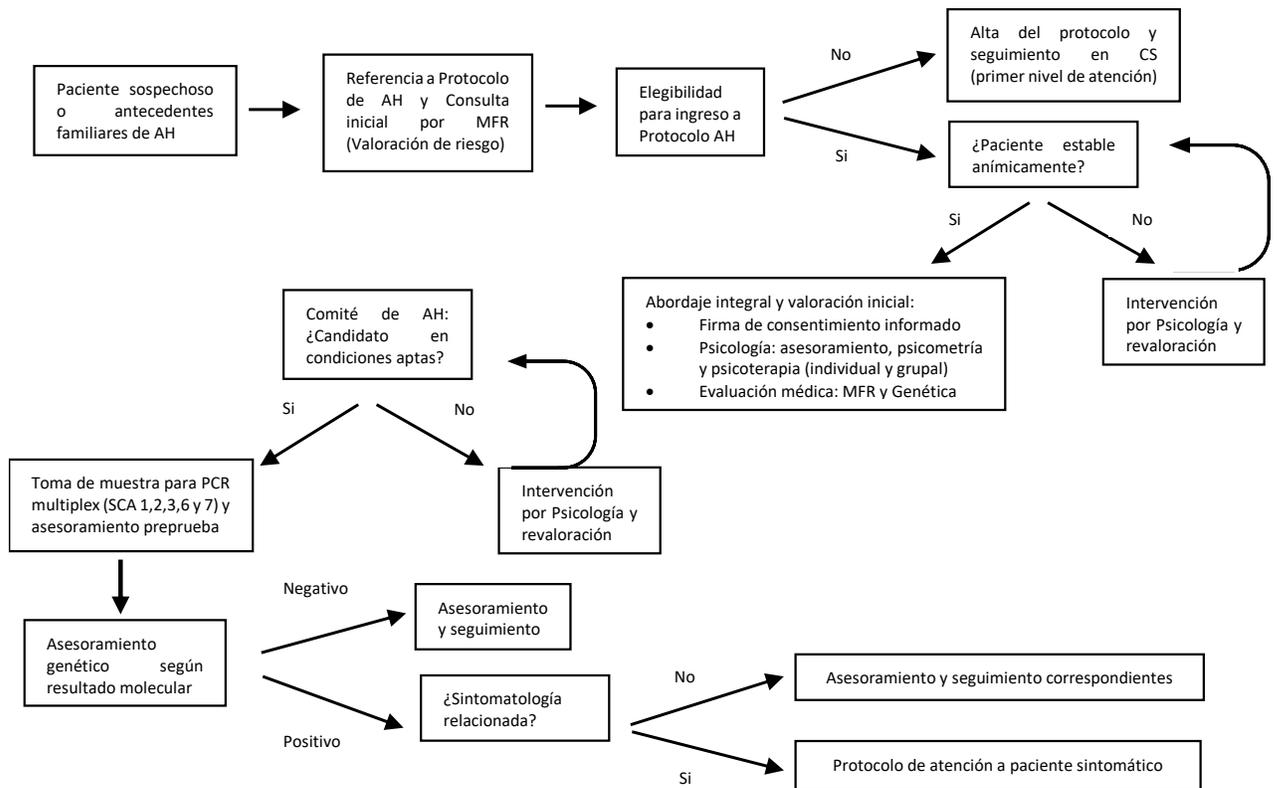


Fig. 7. Flujo de atención para Ataxias hereditarias (AH). *Abreviaturas:* AH – ataxias hereditarias, CS – centro de salud, MFR – medicina física y de rehabilitación.

Clasificación de pacientes sintomáticos con SCA7

Los pacientes sintomáticos se subclasificaron en dos grupos de acuerdo con el fenotipo correspondiente conforme a lo previamente reportado (Velazquez-Perez et al., 2015) :

1. Pacientes SCA7 con debut en edades tempranas (*early-onset, EO*): Aquellos que presentaban >46 repetidos CAG y el inicio de síntomas reportado antes de los 18 años, predominando las alteraciones visuales y espasticidad.
2. Pacientes SCA 7 con debut en la edad adulta (AO): Aquellos que presentaban expansión >37-46 repetidos CAG, inicio de sintomatología después de los 18 años y con un predominio de afección motora cerebelosa.

b) Individuos en riesgo de padecer SCA7

- a. Criterios de Inclusión: Sujetos pertenecientes a familias con pacientes confirmados molecularmente con ataxia espino-cerebelosa tipo 7 (SCA7).
- b. Criterios de eliminación: Pacientes con muestra insuficiente para realizar las pruebas moleculares establecidas. Todos aquellos sujetos a los que no se les logró completar el 100% de los procedimientos requeridos o hayan abandonado el estudio por decisión propia.

c) Individuos con SCA7 presintomáticos

- a. Criterios de Inclusión: Individuos con diagnóstico molecular positivo (expansión >37 CAG en *ATXN7*) de SCA7 que en el estudio clínico-neurológico presentaron valoraciones SARA e INAS sin alteraciones objetivas de SCA7.
- b. Criterios de exclusión: Individuos que presenten sintomatología clínica a pesar de no referirla o negarla por parte del probando.
- c. Criterios de eliminación: Individuos con muestra insuficiente para realizar las pruebas moleculares establecidas. Todos aquellos sujetos a los que no se les logró completar el 100% de los procedimientos requeridos o hayan abandonado el estudio por decisión propia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo fue aprobado y registrado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” de acuerdo con el protocolo 15/12 (INR LGII, CMDX), bajo los estatutos establecidos por la Declaración de Helsinki (1964). Todos aquellos pacientes incluidos en el estudio accedieron a participar de manera voluntaria y firma de consentimiento informado escrito, con acceso al protocolo de seguimiento multidisciplinario y asesoramiento genético pre y postprueba (**Fig. 8**).

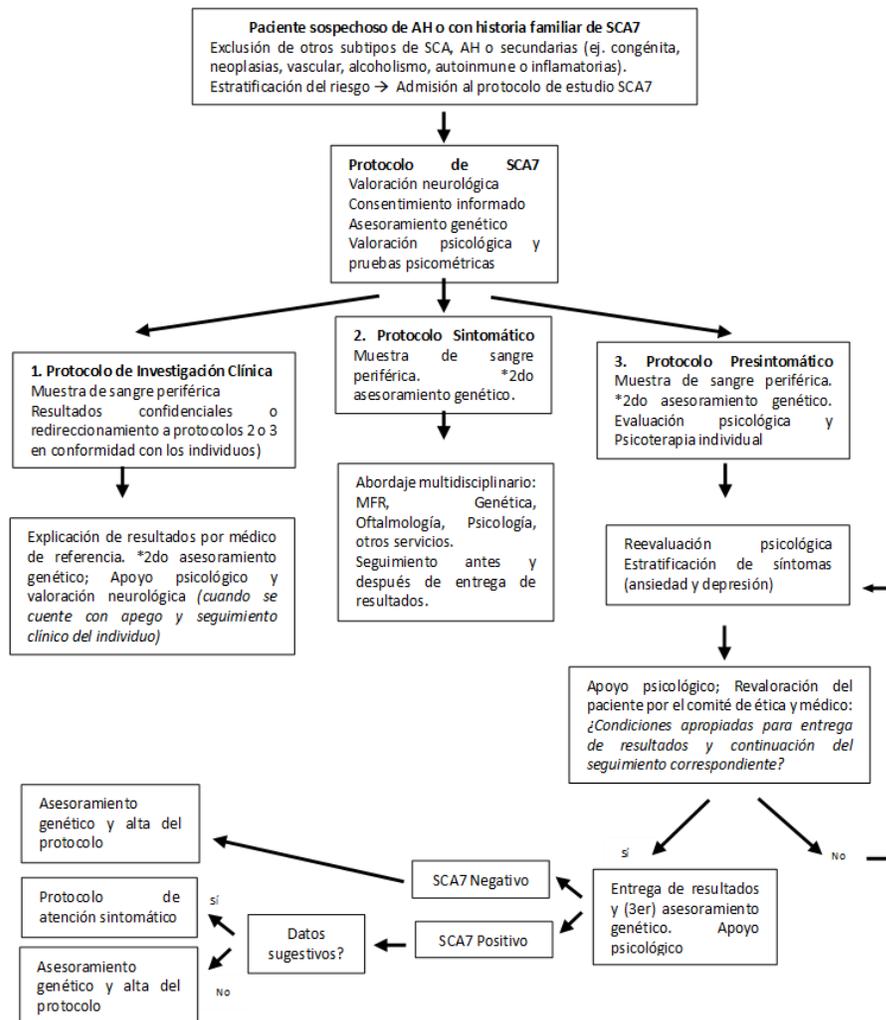


Fig. 8. Ruta crítica establecida para la atención y manejo multidisciplinario en individuos afectados o en riesgo de padecer SCA7. Abreviaturas: AH – ataxias hereditarias; SCA – Ataxia espinocerebelosa; MFR – medicina física y de rehabilitación.

Todos los sujetos de estudio tuvieron un seguimiento médico especializado, incluyendo un seguimiento genético clínico acorde a los estándares internacionales de atención y asesoramiento genético (Godino, L., et al, 2016; Skirton, H., et al, 2013)

Pacientes pediátricos: Se individualizó el análisis de este grupo de pacientes acorde a la genealogía y datos incipientes o francos que sugirieran manifestaciones de SCA7. Se proporcionó asesoramiento extenso preprueba, enfatizando la ausencia de terapias curativas disponibles y evolución estimada de la enfermedad (ACMG/AAP, 2013). Por cuestiones éticas, a ningún infante asintomático fue entregado el diagnóstico molecular, solo en caso de presentar características clínicas compatibles con SCA7.

ANÁLISIS MOLECULAR DE REPETIDOS CAG-ATXN7

Se realizó la obtención DNA genómico a partir de leucocitos obtenidos mediante venopunción. Se utilizaron tubos con EDTA como anticoagulante. Posterior a la separación de los leucocitos, se realizó la extracción de DNA mediante un kit comercial de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Gentra Puregene Blood Kit, QIAGEN; Hilden, NRW, Alemania). La pureza y cuantificación del material genético se realizó mediante espectrofotometría (NanoDrop 2000™; ThermoFisher Scientific, Waltham MA, E.U.A.) (Qiagen, 2014, ThermoFisher Scientific, 2017).

Para el diagnóstico molecular, se llevó al cabo una PCR multiplex que valora los tripletes repetidos CAG para los loci de SCA1, 2, 3, 6 y 7 en termociclador convencional (Applied Biosystems, Foster City, CA, E.U.A.). Las condiciones de reacción se realizaron mediante cebadores quiméricos estandarizados (Dorschner M et al., 2002), conforme a lo reportado anteriormente (Magaña et al., 2014). La resolución de los fragmentos fue analizada mediante un sistema de electroforesis capilar en un equipo ABI PRISM 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA, E.U.A.).

ANÁLISIS DE MARCADORES LIGADOS A LA MUTACIÓN EN *ATXN7*

Para determinar la ancestría común de la mutación, se analizaron marcadores en desequilibrio de ligamiento con el gen *SCA7* descritos anteriormente en la literatura, identificados en las regiones adyacentes al gen *ATXN7* que son utilizados para estudios de segregación con la mutación de *SCA7* (Magaña JJ et al., 2013). Se seleccionaron 4 marcadores genéticos en una extensión de 5.21 cM en el cromosoma 3 (3p). Un marcador intragénico de cambio de nucleótido sencillo (SNP) (3145G/A: rs377429) y tres marcadores microsatélite STR centroméricos (D3S1287, D3S1228 y D3S3635).

Los marcadores microsatélite fueron amplificados y analizados con termociclador y el sistema de electroforesis capilar previamente mencionados, de manera respectiva (ver inciso 2 de metodología experimental: PCR Multiplex y electroforesis capilar), de acuerdo con las condiciones experimentales previamente reportadas por nuestro grupo de trabajo. (Magaña JJ et al, 2013, Rodríguez-L, 2020)

Para ello, se incorporó a la reacción el marcador estándar GeneScan™500HD [tinción tetrametil-6-carboxirodamina (ROX)] (PerkinElmer (PE)–Applied Biosystems) para determinar el tamaño de cada alelo amplificado en el sistema de análisis de DNA, mientras que la genotipificación del marcador SNP fue analizado mediante PCR de acuerdo con lo reportado previamente en la literatura (Magaña JJ et al, 2013)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron métodos de estadística descriptiva para presentar las características clínico-demográficas, especificando medidas de tendencia central y de dispersión de las variables analizadas mediante media \pm desviación estándar (DE), respectivamente. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y promedio de asociación para definir diferentes subgrupos clínico-moleculares, para comprobar la correlación entre las escalas SARA e INAS

en contraste con el número de repetidos CAG, la edad de inicio y el tiempo de evolución de la enfermedad. Se establecieron niveles de significancia estadística $p < 0.05$. Mediante el cálculo de la prueba t de Student se determinaron los cambios intergeneracionales observados entre individuos de sexo masculino y femenino. Las correlaciones entre las escalas SARA e INAS con respecto a los diferentes estadios de la enfermedad fueron calculadas mediante análisis de la varianza (ANOVA) de una vía. Se utilizó el software SPSS Statistics 19 (IBM, Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico de las variables establecidas. Conforme a la genotipificación se analizaron una serie de combinaciones multiloci anteriormente reportadas (Magaña JJ et al., 2013), seleccionando aquellas en desequilibrio de ligamiento y con significancia estadística (test exacto de Fisher, $p < 0.05$) estableciendo la referencia para el haplotipo fundador (A-254-82-98): SNP 3145G/A (genotipo AA), microsatélites STR centroméricos D3S1287 (genotipo 254/254), D3S1228 (genotipo 82/82) y D3S3635 (genotipo 98/98).

VI. RESULTADOS.

PROTOCOLOS DE DETERMINACIÓN DE PACIENTES Y PORTADORES DE SCA7

Desde la identificación de los primeros casos de SCA7 en 2011-2013, se han establecido tres protocolos para detección de la expansión microsatélite característica en sujetos de riesgo a presentar SCA7 en la región central del Estado de Veracruz. En la primera etapa, el protocolo de detección se manejó de forma exclusiva con fines de investigación clínica para la caracterización de la enfermedad en los sujetos con SCA7. Posteriormente, el diagnóstico de individuos sintomáticos se comenzó a realizar de manera conjunta entre el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) y el Centro de Rehabilitación e Inclusión Social del Estado de Veracruz (CRISVER), proporcionando manejo médico especializado y multidisciplinario tanto a pacientes confirmados con SCA7 como a sus cuidadores y familiares en riesgo. Finalmente, se estableció un protocolo de identificación de individuos presintomáticos para

un adecuado asesoramiento genético en individuos en riesgo. La conjunción de los tres protocolos permitió conocer el estado actual de la patología en los municipios que conforman la región central del estado de Veracruz. Mediante la instauración de los tres protocolos para la determinación de pacientes y portadores se analizaron más de 200 sujetos de estudio.

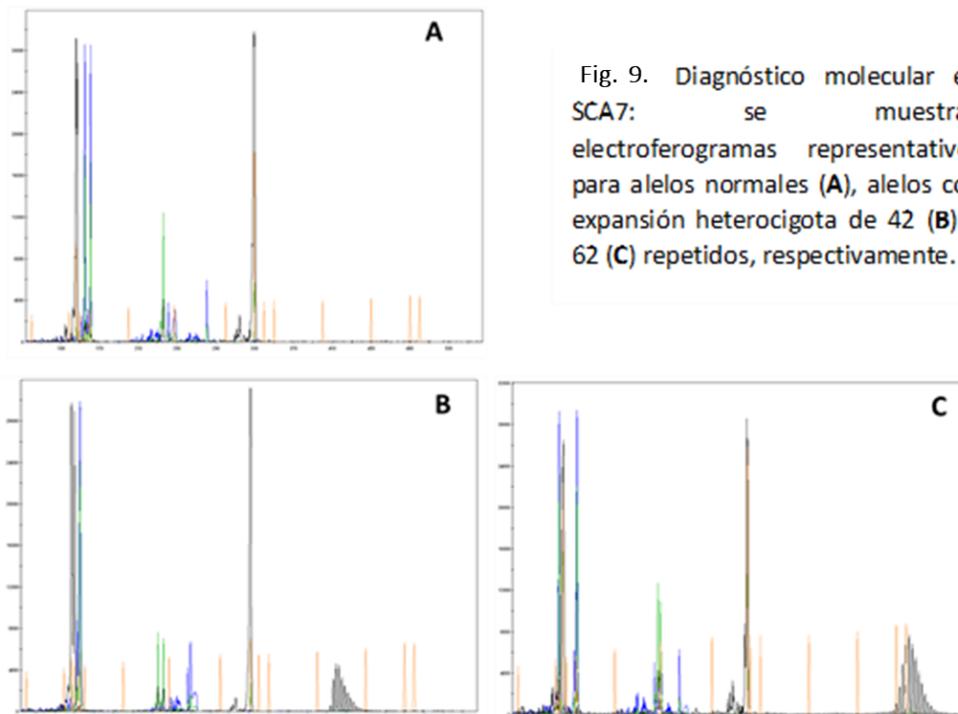
Como panorama general, los protocolos consistieron en la identificación de potenciales individuos sintomáticos así como portadores asintomáticos, seguido del abordaje multidisciplinario correspondiente, conformado por valoraciones oftalmológicas (determinación de la pérdida de discriminación a los colores a través de la prueba de Ishihara), genéticas (antecedentes familiares y genealogía, valoración inicial previo a proponer análisis molecular), asesoramiento por genética y psicología (durante el seguimiento de los individuos de riesgo y eventual entrega de resultados) y la definición del estado de salud mental preprueba y previo a entrega de resultados (*Ver figura 8 en la sección Materiales y Métodos*). Las evaluaciones psicológicas fueron enfocadas principalmente a la identificación de indicios de ansiedad y/o depresión relacionados con antecedentes familiares de SCA7 u otros factores posiblemente asociados, con la psicoterapia y seguimiento estrecho correspondiente. El manejo de rehabilitación integral (terapia ocupacional, terapia del lenguaje y deglución, hidroterapia) y cuidados paliativos se individualizó acorde a los requerimientos de cada paciente. Adicionalmente, se realizó seguimiento de las manifestaciones neurológicas mediante exploraciones estandarizadas por la Clínica Mayo, Escalas para Determinación y Estadificación de la Ataxia, así como el Inventario de Síntomas No Relacionados con la Ataxia (*SARA* e *INAS* por sus siglas en inglés, respectivamente) (*Ver figura 8 en la sección Materiales y Métodos*)

El objetivo principal de este enfoque multidisciplinario fue (y continúa siendo) brindar la mejor atención integral disponible tanto a los pacientes como a sus familiares y cuidadores, buscando atenuar el impacto social y emocional que la SCA7 ha tenido en la región central

del estado de Veracruz. A continuación, se definen los protocolos de estudio de sujetos en riesgo que se establecieron para el análisis de la población y los hallazgos identificados.

PROTOCOLO DE ESTUDIO SINTOMÁTICO Y DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Mediante el estudio de investigación clínica se lograron captar pacientes índices, dando oportunidad a realizar estudios de extensión familiar “en cascada” acorde a la genealogía de las mismas. Todos los sujetos fueron analizados genéticamente y se les realizó diagnóstico molecular, en la **figura 9** se aprecian los electroferogramas de pacientes con la mutación de SCA7. Con respecto a los protocolos exclusivamente de investigación clínica y el de sujetos sintomáticos, se contó con el reclutamiento de 212 individuos (n=151 y n=61 para el protocolo de investigación y de diagnóstico presintomático, respectivamente). En ellos se procuró el cumplimiento de las valoraciones preestablecidas que tuvieron lugar en el Centro de Rehabilitación e Integración Social (CRISVER-DIF, Veracruz), así como un



seguimiento estrecho por genética, psicología y medicina de rehabilitación aunado a terapias físicas y ocupacionales en dicho sitio.

De igual manera se realizaron actividades de asesoramiento grupal para educación y sensibilización de la enfermedad y se capacitó a familiares y cuidadores para el manejo de sus pacientes en actividades de la vida diaria.

Para los 151 sujetos analizados mediante el protocolo de investigación 73 fueron positivos para SCA7 de los cuales se identificaron 50 pacientes sintomatológicos (36 con fenotipo adulto y 14 con fenotipo temprano). Interesantemente, se describió que una tercera parte del análisis se encontraron a portadores de SCA7 asintomáticos, lo que demuestra un gran número de casos sin confirmación de la mutación. Mientras tanto, en el diagnóstico sintomático se analizaron a 61 pacientes con características clínicas compatibles con ataxia, de estos, en 57 casos se confirmó la presencia de SCA7 (39 con fenotipo adulto y 18 con fenotipo temprano). De manera relevante, en 4 casos se identificó la presencia de SCA2 en estas poblaciones, ningún paciente sintomático fue negativo a la prueba diagnóstica (**Figura 10**).

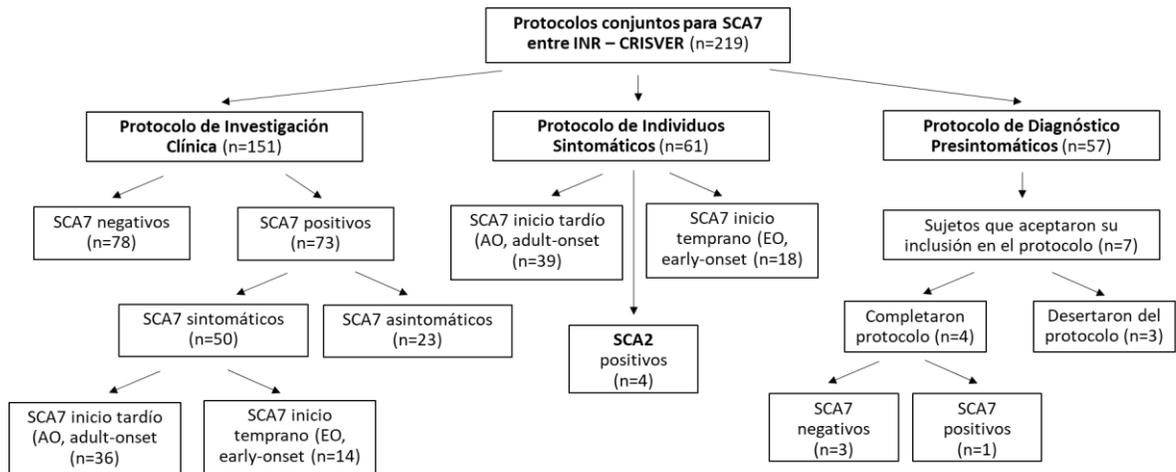


Fig. 10. Resultados del protocolo conjunto INR-CRISVER multidisciplinario para diagnóstico y seguimiento de Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 (SCA7). *Media de edad (ME)

PROTOCOLO DE ESTUDIO PRESINTOMÁTICO

Para el establecimiento de este protocolo de atención especializada se realizó previamente un análisis sociocultural de la región, para lo cual se identificaron usos, costumbres sociales y religiosas e idiosincrasia de la población para definir y establecer el ofrecimiento del diagnóstico asintomático. El cuestionario de la población se realizó conforme a lo descrito en la literatura, para el establecimiento del diagnóstico presintomático de SCA2 y SCA3 (Cruz-Mariño, T. et al, 2013). Los resultados definieron que la población presenta un 88% de aceptación para el estudio presintomático, sin embargo, solo el 3% mostró una aceptación a la interrupción del embarazo, por lo que se definió que para dicha población no es posible ofrecer un estudio prenatal y de acuerdo al análisis socioeconómico es irrelevante ofrecer un diagnóstico pre-implantación.

Durante el reclutamiento de pacientes, se identificaron algunas cuestiones recurrentes que externaron los mismos: motivación para participar en el protocolo de tamizaje y seguimiento, implicaciones esperadas de acuerdo con los resultados obtenidos de su resultado, a quiénes compartirían dicho resultado y con qué finalidad lo realizarían.

A partir de estos hallazgos se estandarizaron las condiciones éticas, sociales y legales para implementar el tamizaje de individuos presintomáticos.

El protocolo de tamizaje en presintomáticos incluyó al menos tres sesiones de asesoramiento genético, valoración neurológica exhaustiva, así como evaluación psicológica previo a la toma de muestra para análisis molecular de SCA7 (ello con la finalidad de establecer si los consultandos se encontraban lo suficientemente informados y conscientes de las implicaciones del estudio y los posibles resultados e implicaciones que pudieran derivar de ello). Seguidamente, se estableció un protocolo de análisis psicológico para la preparación de la recepción de los resultados genéticos obtenidos, a partir del asesoramiento genético y al menos tres sesiones psicológicas para la determinación de ansiedad, depresión o problemas psicológicos que pudiera detener la entrega de resultado *(Ver figura 8 en la sección materiales y métodos)*.

Al momento de la entrega de resultados, los participantes que resultaron portadores asintomáticos fueron informados sobre su condición, así como a los familiares en riesgo que asistieron a dicho asesoramiento. Las evaluaciones psicológicas fueron realizadas a la semana, al mes, a los 6 meses y al año tras la entrega de resultados. Adicional a las baterías de evaluación psicológica, se realizó una encuesta para recopilar datos sociodemográficos, entorno psicológico y antecedentes médicos familiares.

El diagnóstico presintomático se estableció en aquellos individuos en riesgo, que no presentaban síntomas aparentes, mayores de edad y con deseo personal de obtener un diagnóstico molecular confirmatorio de SCA7. A pesar de que se encontraron valoraciones SARA e INAS sin alteraciones objetivas, interesantemente, se encontró ciertas manifestaciones neurológicas prodrómicas (ej. hiperreflexia, datos inespecíficos de extrapiramidalismo).

Debido a la reciente implementación del protocolo (formalmente desde 2018) y la integración de especialistas en cada rama, su entrenamiento dirigido a los procedimientos necesarios, la explicación de los mismos a familiares en riesgo y la aceptación y/o solicitud de reclutamiento, se obtuvieron los siguientes resultados:

De acuerdo con el protocolo de estudio para individuos presintomáticos, se consideraron únicamente aquellos que cumplieran con criterios de inclusión (*ver apartado de Material y Métodos*). A pesar de la encuesta de aceptación para el diagnóstico presintomático voluntario, solo ingresaron al estudio presintomático siete sujetos en riesgo. Se incluyeron formalmente cuatro individuos, de los cuales uno de ellos resultó positivo para la expansión ($n=1$, 25%) mientras que en los tres restantes (75%) se obtuvo un resultado molecular no patológico. Se observó predominio de sexo femenino (75%) y una edad media al momento del estudio de 49.1 años (**Fig. 10**). Con respecto a las valoraciones psicológicas, se destacan los siguientes puntos a continuación. Los motivos preponderantes para solicitar su inclusión y análisis molecular fueron: poder brindar un asesoramiento apropiado a su descendencia

en riesgo, así como comenzar una preparación psicológica y familiar para lidiar con las manifestaciones de la enfermedad en caso de padecerla. Si bien es evidente que es una cifra reducida, debe considerarse igualmente la capacidad limitada de atención *masiva* o por la negativa a participar en el mismo al conocer las implicaciones y ruta de seguimiento en el estudio.

La mayor tasa de deserción se observó durante los dos primeros años tras la instauración del protocolo, posiblemente atribuible a la duración del seguimiento y tanto frecuencia como tipo de valoraciones requeridas, factores que fueron sujetos a adecuaciones ulteriores (ej. priorizar valoración genética y neurológica al inicio del protocolo). Aquellos individuos que no presentaban manifestaciones sugestivas de SCA7, fueron excluidos.

ANÁLISIS DEMOGRÁFICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE SCA7 EN LA REPÚBLICA MEXICANA

De manera relevante, se identificaron 135 portadores de la mutación de SCA7 en la región, de los cuales 24 son portadores asintomáticos, lo cual determina posiblemente la serie más grande de individuos asintomáticos estudiada. Cabe resaltar que solo 1 paciente se identificó del programa de diagnóstico asintomático, mientras que la mayoría la obtuvimos del estudio de investigación.

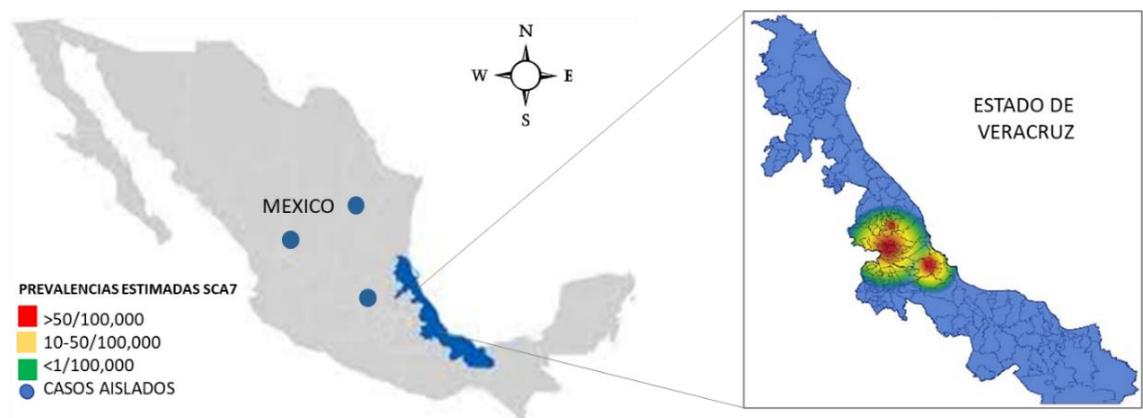


Fig. 11. Regiones geográficas en México con casos confirmados de SCA7 (2021)

Interesantemente, se observó que en la comunidad de Tlaltetela presentó una prevalencia de 1236.7 /100,000, a su vez en Tuzamapan presentó la prevalencia de 293.08/100,000 habitantes, lo que significa que en tan solo 6 años se incrementó el 51.34% y el 81.81% de casos en estas comunidades, respectivamente. Estos registros son increíblemente altos para estas comunidades. Debido a que las comunidades presentaron una población por debajo de los 6000 habitantes, se decidió reportar poblaciones por encima de 10,000 individuos, por lo que se definió la prevalencia por municipio. Considerando aquellos municipios con las incidencias más elevadas de SCA7 en la región, (Magaña JJ et al, 2014), destacan Tlaltetela, Coatepec y Cosautlán presentando una tasa estimada de 352.7, 32.5 y 116 casos por 100,000 habitantes, representando el 34%, 19% y 10% de los individuos sintomáticos, respectivamente (**Tabla 3**). En la **figura 11** se observan los lugares con mayor prevalencia en la región central del estado de Veracruz, así como la presencia de casos aislados confirmados en otras regiones del país.

Tabla 3. Prevalencia de ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) en municipios de Veracruz. (*Casos con confirmación molecular).

Municipio	Paciente Sintomático	Portador asintomático	Total general	Densidad de población	Prevalencia por 100,000 habitantes
Tlaltetela	44 (34%)	12 (9%)	56 (43%)	15,818	352.7
Coatepec	25 (19%)	5 (4%)	30 (23%)	92,127	32.5
Cosautlan	14 (10%)	6 (5%)	19 (15%)	16,353	116.0
Xalapa	11 (8%)	(0%)	11 (8%)	480,841	2.2
Teocelo	4 (3%)	(0%)	4 (3%)	16,480	24.2
Naolinco	3 (2%)	1 (1%)	4 (3%)	21,816	18.3
Córdoba	1 (1%)	(0%)	1 (1%)	218,153	0.45
Otros	5 (4%)	(0%)	5 (4%)	*****	*****
Total	107 (82%)	24 (18%)	130 (100%)	861,588	14.50598981

Como era de esperarse, los sujetos afectados pertenecen a un origen común debido a que todos los portadores de la mutación de SCA7 en Veracruz presentan el mismo haplotipo (A-254-82-98) que segrega con la expansión característica de SCA7. Esto se demostró una vez más mediante el análisis de 4 marcadores que se encuentran en desequilibrio de ligamiento con la mutación.

No obstante, se han identificado nuevos casos no relacionados, tanto aislados como familiares provenientes de otras entidades, (principalmente en los estados de Durango, Guanajuato e Hidalgo). De manera interesante, no refirieron relación con familias en el sureste del país, y se obtuvo la confirmación molecular en 7 de ellos (3 individuos presintomáticos y 4 sintomáticos). Por lo que se decidió identificar si su origen genético difiere con el de la población fundadora (haplotipo A-254-82-98). A través del análisis del haplotipo se constató la presencia de haplotipos discordantes con respecto a aquellos propios del alelo descrito, sugiriendo que estos pacientes presentan un origen diferente al de la población fundadora. De tal forma, se realizaron análisis de haplotipos en ellos como inicialmente se estableció (Magana JJ et al, 2013), revelando un probable origen étnico-geográfico diferente al habitualmente encontrado y reportado. Los marcadores que se identificaron en estos sujetos correspondían a Monterrey, Torreón y Guanajuato; (Haplotipos A-254-84-102 y A-254-84-106).

CARACTERÍSTICAS SOCIALES DE LOS PARTICIPANTES

Con la encuesta realizada tanto a pacientes como a sus familiares en riesgo, se analizaron y obtuvieron los siguientes resultados: en aquellos individuos con edad igual o mayor a 12 años, un 38.1% era analfabeto, 22.6% presentaba escolaridad primaria incompleta mientras que el 23.9% la había completado, 10.5% completó escolaridad secundaria y solo un 4.9% alcanzó estudios superiores.

Se identificó que un 29.7% se encontró en edad laboral pero desempleados y con falta de un ingreso económico regular. El resto de los individuos refirió estar empleados, la mayoría dedicándose a la agricultura y otros tantos en otro tipo de actividades comerciales.

De esta muestra, el 61% eran de sexo masculino y la media de edad era de 39 años (10-74 años), todos ellos en edad productiva, pero con marcada discapacidad física (y la mayoría con discapacidad visual concomitante), limitando su capacidad laboral. El ingreso semanal promedio de los hogares con al menos un individuo afectado osciló entre \$0.0-2,400 pesos mexicanos (\$664 USD mensuales) con un promedio mensual estimado de \$3,640 pesos mexicanos (\$176.6 USD mensuales). Por otro lado, los costos relacionados con la atención médica de los individuos afectados en la familia fueron de aproximadamente \$348 pesos mensuales, oscilando entre los \$0.0-100 mensuales (\$48.54 USD mensuales).

CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

En relación con los resultados de pacientes sintomáticos, se confirmó como era de esperar, que los pacientes con mayor número de repetidos desarrollaron la sintomatología de la enfermedad a una edad más temprana, fenómeno conocido como “anticipación”. En la **figura 12** se muestran las frecuencias de alelos anormales identificados en la población de estudio. Los alelos no mutados en los portadores corresponden en un 95% a 10, 11 y 12 CAG (72.3%, 5.9% y 17.1%, respectivamente. Por otro lado, con respecto a alelos expandidos, el alelo más frecuente fue 39 CAG con el 9.86%, seguido de 43 (o 45 CAG) y 41 CAG con el 7.2% y 6.6%, respectivamente (**figura 12**).

Los fenotipos de edad adulta presentan alelos entre 37-46 repetidos CAG, mientras que los de inicio temprano presentaban >46 repetidos CAG y una distribución más heterogénea acorde al número de repetidos, en contraste con los alelos normales. Cabe resaltar, que los sujetos que presentan ser asintomáticos presentan alelos entre 37-39 repetidos. De manera interesante se observó que, tres pacientes con número de repetidos por arriba de 37 CAG

(con alelos de 39, 46 y 50 repetidos, respectivamente), se mostraron asintomáticos, seguramente debido a la edad de análisis.

La extensa caracterización de los pacientes de SCA7, nos permitió sugerir la presencia de cuatro subgrupos clínicos: 10.6% correspondieron al subgrupo de inicio infantil (<13), 14.1% al de inicio temprano/adolescente (EO, early onset) con debut entre los 13-20 años, 47.8% al fenotipo clásico/adulto (AO, adult onset) (entre los 20-40 años), y un 27.4% correspondió al subgrupo de debut tardío (sujetos con debut después de los 60 años). Relevantemente, es posible apreciar que cada fenotipo se asocia indistintamente con el número de repeticiones CAG como se aprecia en la **Figura 12 (A,B)**.

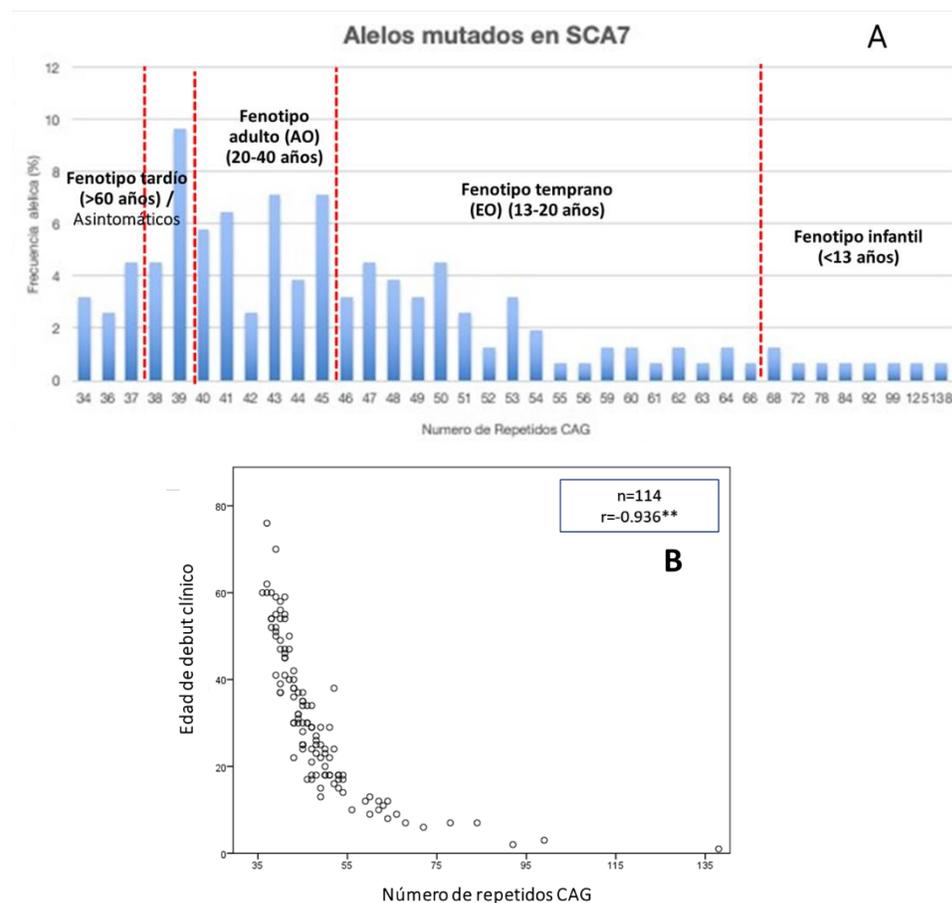


Fig. 12. Correlación de numero de repetidos CAG en pacientes mexicanos con SCA7.

A) Distribución alélica para repetidos CAG - SCA7 por fenotipo. **B)** correlación con la edad de inicio de manifestaciones clínicas.

Con respecto a los hallazgos obtenidos en relación con la edad de defunción, se observó una correlación inversa con respecto al número de CAG que presenta el alelo expandido, mientras que ella se encuentra en relación directa con respecto a la edad de debut de síntomas (en general, síntomas motores y/o visuales, respectivamente. **Fig.13 (A-C)**

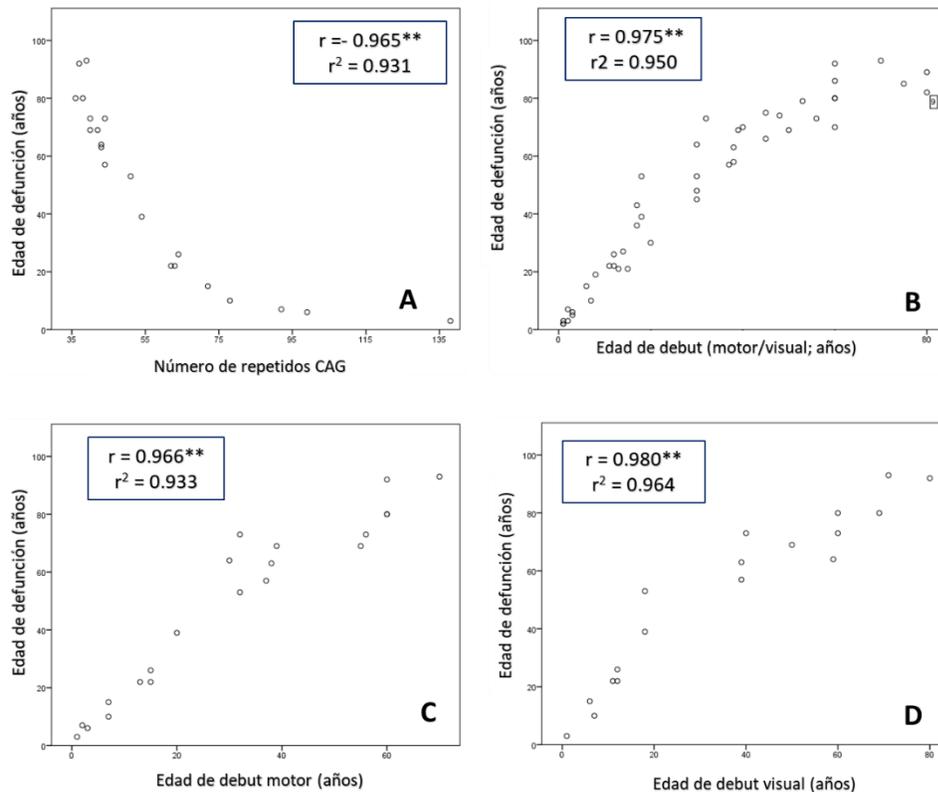


Fig. 13. Correlaciones clínicas y moleculares en los individuos afectados por SCA7. **A)** entre la edad de defunción y número de repetidos CAG; **B)** entre la edad de defunción y la edad de debut (motor/visual); **C)** entre la edad de defunción y la edad de debut de síntomas motores; **D)** entre la edad de defunción y la edad de debut de síntomas visuales

En generaciones subsecuentes observamos la transición de las tendencias, desde la primera y segunda generación en las cuales vemos predominantemente fenotipos de inicio tardío

(o incluso asintomáticos), mientras que en generaciones subsecuentes se va haciendo patente el fenómeno de anticipación con mayores expansiones CAG que condicionan un debut más temprano (fenotipo temprano/juvenil y fenotipo infantil, respectivamente).

De forma interesante, no se encontró ningún individuo con alelos en el rango de 18-31 repetidos. A partir de nuestros datos y al analizar una población más grande, nos percatamos de la presencia de 4 subgrupos que pueden asociarse a la edad de inicio en subsecuentes generaciones como se muestra en la **Fig.14**. Esto significa que de una generación a otra, la edad de debut se modifica con resultado de cambio fenotípico entre padres e hijos.

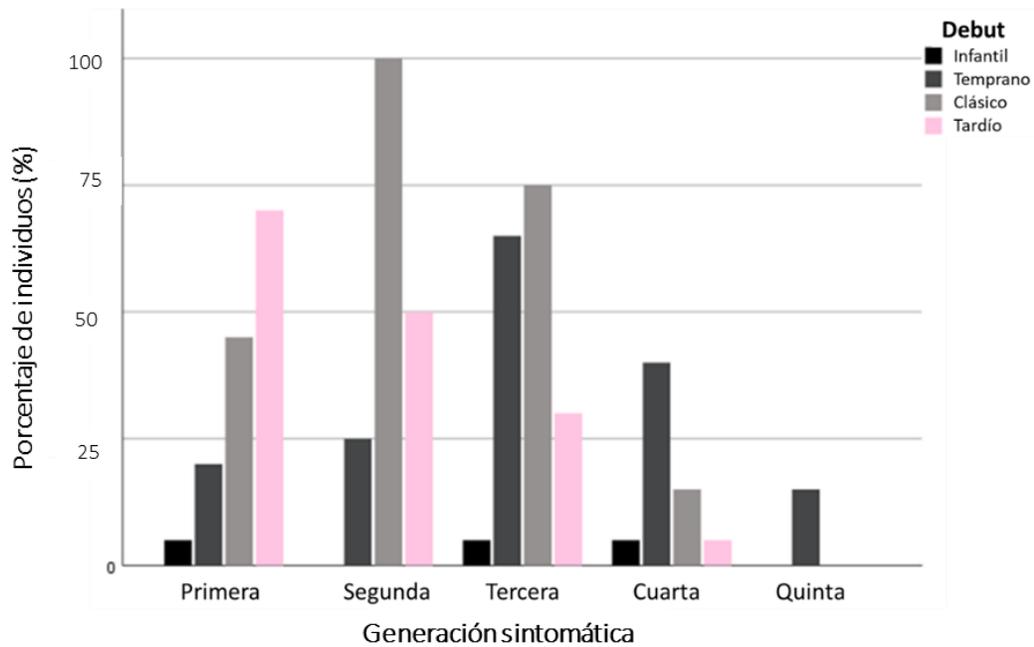


Fig. 14. Subgrupos de individuos con SCA7 (%) de acuerdo con la edad de inicio y la generación familiar de afectados a la que pertenecen.

En todos los individuos con la expansión heterocigota confirmada (19% provenientes del protocolo de investigación clínica, 88.4% del protocolo sintomático y uno del protocolo

presintomático), todos ellos presentaron un número de repetidos igual o mayor a 36, con una media de edad de 48.99 años (± 13.52), en contraste con los veintitrés individuos asintomáticos analizados con una media de edad de 39.65 años (± 3.71), evidenciando una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.001$).

TRANSMISIÓN PARENTAL

Con respecto a los cambios intergeneracionales, expansiones más grandes son observadas en descendencia afectada de progenitores varones (media de 11.7 repetidos, ± 18.1 DE, $p = 0.019$), lo que nos habla de mayor inestabilidad, mientras que para aquella de madres afectadas (media de 4.8 repetidos, ± 4.1 DE) se observa que las expansiones mayoritariamente se da por expansiones pequeñas, demostrando mayor estabilidad a través de una generación a otra (**Fig.15**)

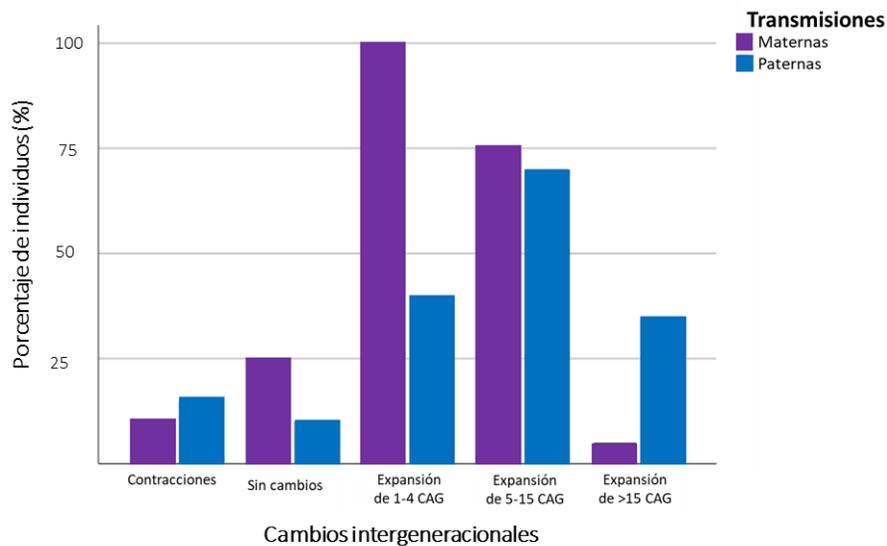


Fig. 15. Cambios intergeneracionales observados en la descendencia afectada de pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7).

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La media de repetidos para los alelos expandidos (incluyendo tanto sintomáticos como presintomáticos) fue de 47.43 (36-38, ± 12.9 DE). La media de edad para los portadores de alelos expandidos fue de 42.93 años (± 16.73 ; 51.4% femenino), con un origen materno en 57.2% de los casos y paterno en 41.3% de los casos. Interesantemente, dos de ellos en los que no fue posible determinar el origen parental del alelo alterado debido a una historia familiar aparentemente negativa para otros afectados con SCA7. **(Fig.16)**

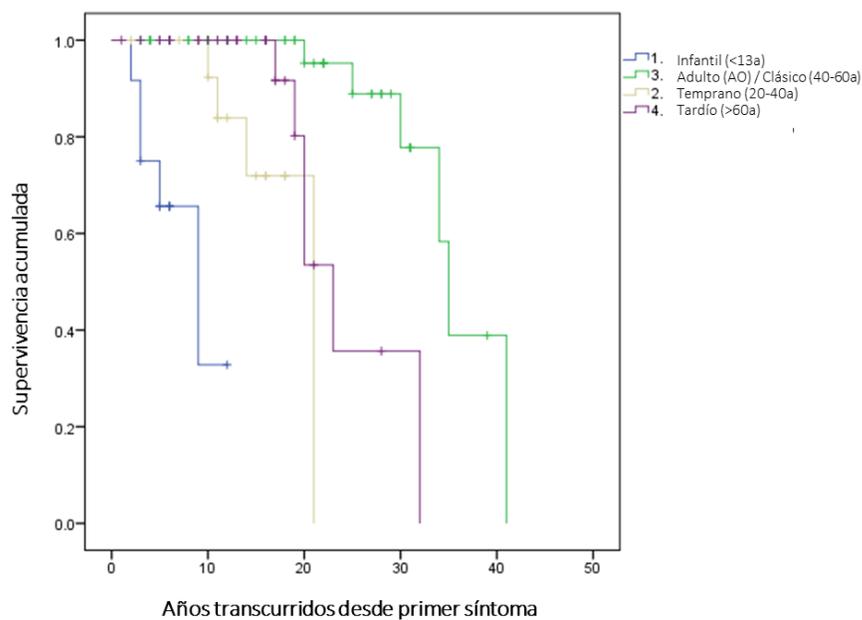


Fig. 16. Análisis de supervivencia acorde al tiempo de evolución desde el primer síntoma. **(se incluyeron sujetos con confirmación molecular y edad de defunción conocida/disponible en los registros de seguimiento)*

La supervivencia acumulada también se observó influenciada por el fenotipo clínico: se asoció una mayor esperanza de vida en aquellos individuos con debut clásico en edad adulta (media de edad 35 años desde el inicio del primer síntoma, ± 1.0 DE, 32.9-37.0 años),

seguido de aquellos pacientes de inicio tardío (ello principalmente por comorbilidades propias de la edad). Por otro lado, se observaron peores desenlaces en aquellos casos de debut infantil (media de edad 9.0 años desde el inicio del primer síntoma, ± 2.9 DE, 3.2-14.7 años) y debut adolescente (19 años desde el inicio del primer síntoma). (**Fig.12**)

HALLAZGOS DE CASOS SOBRESALIENTES

Dentro de la cohorte analizada se identificaron algunos casos sobresalientes:

- Se identificó a un individuo de 34 años que presentaba de forma simultánea una expansión en estado heterocigoto tanto en *ATXN1* como *ATXN7* con 32/49 y 10/51 repetidos, respectivamente. El debut clínico fue insidioso con deterioro visual progresivo a los 29 años, seguido de una exacerbación del déficit motor y parkinsonismo en el transcurso de un año posterior al inicio referido de síntomas. Un familiar aparentemente afectado con SCA7 fue identificado en su genealogía (tío paterno con manifestaciones atáxicas y debilidad visual progresiva, finado a los 37 años con evidente deterioro motor y visual, desafortunadamente sin confirmación molecular para ninguno de sus progenitores (padre finado a los 23 por causas no relacionadas; madre aún viva y asintomática).
- Otra presentación atípica que se logró identificar fue la de una paciente de 23 años que presentó una expansión heterocigota de 48 repetidos mientras que en el otro alelo mostraba premutación inestable de 32 repetidos, posiblemente de origen materno (madre con haplotipo 12/43 repetidos en *ATXN7*). Esta paciente presentaba manifestaciones sutiles de ataxia y ceguera completa a los colores (determinado por prueba de Ishihara), refiriendo un debut reciente (<6 meses de evolución). Se determinó el análisis de haplotipo el cual mostró uno de sus alelos con marcadores característicos del efecto fundador para SCA7 (Magaña JJ et al, 2013) mientras que el otro presentaba marcadores no descritos previamente,

sugiriendo un origen étnico diferente. Esto último permanece pendiente por caracterizar y ser buscado en otros individuos afectados/en riesgo.

VII. DISCUSIÓN

Como ya se ha comentado, la ataxia espinocerebelosa (SCA7) se caracteriza por ser una enfermedad neurodegenerativa, progresivamente discapacitante y con una elevada morbimortalidad (Velázquez-Pérez, L., et al, 2015; Lieberman A.P. et al, 2019). Su carácter hereditario con patrón autosómico dominante conlleva una afección de varones y mujeres por igual -por lo general en edades laboralmente productivas-, manifestándose en generaciones sucesivas portadoras a etapas más tempranas y con un fenotipo más acentuado (fenómeno de anticipación).

En la región central del estado de Veracruz se observa una alta concentración demográfica de individuos afectados por SCA7, siendo ésta la más alta a nivel mundial. Ello se atribuye principalmente al efecto fundador previamente descrito, la capacidad reproductiva preservada en estos individuos (con capacidad de transmitirla en un 50% a su descendencia) y la detección en etapas tardías de varios de ellos. Adicionalmente, esta población se caracteriza por un nivel socioeducativo medio-bajo, lo cual dificulta la atención médica temprana y limita el acceso a un asesoramiento genético familiar e individual *a priori*, por lo cual es necesario desarrollar un seguimiento eficaz por las autoridades sanitarias de la región. (Nambo-Venegas, R. et al, 2021)

Todo lo anterior implicaría, de manera preocupante, un incremento de casos en el transcurso de los próximos años. Las repercusiones en materia de salud pública incluyen discapacidad física y visual severas y progresivas potencialmente a cualquier edad, principalmente en sujetos adultos y adolescentes. Dentro de las principales repercusiones,

destaca lo siguiente: pérdida de años laborales productivos, costos relacionados con la atención médica y el inherente deterioro tanto físico, psicológico, social y familiar por parte de los afectados como de sus cuidadores (Guy-Ricard, 2021).

EL SEGUIMIENTO Y ATENCIÓN DE LOS PACIENTES

En relación con la implementación de protocolos de atención multidisciplinaria, esto ha sido de crucial importancia para un adecuado seguimiento de los pacientes y sus familiares potencialmente en riesgo de portar la expansión patogénica (Tercero-Pérez, K. et al, 2019).

De igual manera, la identificación mediante tamizaje a dichos familiares ha permitido detectar sujetos presintomáticos e iniciar de manera temprana su atención médica integral y el asesoramiento genético apropiado brindando la información pertinente sobre riesgos reproductivos y planificación familiar de sujetos afectados y sus parejas (Karam A., Trottier Y., 2018; LaSpada A., 2020).

Con respecto a la implementación del protocolo para diagnóstico sintomático y presintomático, se mostró una mayor aceptación e inclusión de pacientes en el primero ya que en este punto se captaban durante su atención médica inicial. Por otra parte, el diagnóstico presintomático engloba mayor complejidad y consideraciones tanto psicológicas como bioéticas, siendo limitada la captación de sujetos en este punto por la ausencia de manifestaciones evidentes, la edad en que habitualmente se detectarían (adultos jóvenes, por lo general), el momento de la vida en que estos se encuentran (iniciando planificación familiar o incluso ya con descendencia), aunado al bajo nivel de escolaridad y socioeconómico en la población analizada. Todo lo anterior puede generar reticencia y angustia para iniciar formalmente las valoraciones correspondientes al diagnóstico molecular. (Lêdo, S., Ramires, et al, 2018; Paneque, M., et al, 2019)

De tal forma y considerando los factores previamente mencionados, pese a existir la posibilidad de canalizar a estos pacientes a hospitales de tercer nivel especializados en genética perinatal para asesoramiento reproductivo, el diagnóstico prenatal no ha sido una opción solicitada hasta el momento por sujetos afectados o en riesgo de esta población (Paneque, M., et al, 2013). En especial en esta población cabe sugerir que el diagnóstico presintomático tendría que establecerse de manera comunitaria, ya que las condiciones socio-económicas, no permiten de manera integral que los individuos se transporten hasta la capital del estado a realizar un protocolo completo de seguimiento para diagnóstico presintomático, esto aunado a las condiciones de educación pueden ser causa del bajo análisis en el diagnóstico presintomático.

EL INCREMENTO DE CASOS EN LA REGIÓN

La penetrancia de expansiones por encima del umbral patogénico y el fenómeno de anticipación ya mencionados implican, desafortunadamente, un incremento esperable tanto en el número como en la severidad de casos de SCA7 para esta entidad. Dichos casos pueden continuar con la tendencia actual de concentrarse demográficamente en dicha región, o bien, aparecer nuevos casos -predominantemente familiares- en otras entidades al interior de la república mexicana e incluso en el extranjero debido a fenómenos de migración y emigración poblacional. (Magaña JJ, et al., 2013; Magaña JJ, Tapia-Guerrero Y. et al, 2014).

Lo que queda claro que esta es la población más grande descrita de SCA7 a nivel mundial. Es inquietante el número de presintomáticos en la región, lo que sugiere que existen muchos casos sin identificar en toda la región, por lo que sería importante establecer un análisis epidemiológico para vislumbrar el estado total de esta mutación en la región. El alto número de casos de SCA7 en alrededor de 1500 km² se debe a que la mutación se estableció cerca de dos siglos atrás en una región de difícil acceso, donde las condiciones geográficas, constituidas principalmente por barrancas y zonas montañosas permitió la fijación de la

mutación. Inclusive, la comunicación vía terrestre de estas comunidades se da a partir de la década de los años 70 del siglo pasado. Todo esto permitió que fuera heredándose esta enfermedad en un nicho biológico pequeño durante varias décadas, inclusive con matrimonios consanguíneos en la región, esto se demuestra con uno de los casos en donde el paciente presenta un alelo mutado y otro en baja penetrancia. (Magaña JJ et al, 2014)

Si bien estas cuestiones pudieran verse de forma negativa, la identificación de esta población muestra la casuística más grande a nivel mundial para esta enfermedad, lo que permite el estudio y seguimiento de estos pacientes, dando lugar a una mejor caracterización clínica y molecular en todos los estadios de la evolución. Esta población será determinante para caracterizar la enfermedad y determinar nuevas opciones terapéuticas.

CONOCIENDO MÁS LA FISIOPATOLOGÍA DE SCA7

Mediante este tipo de estudios longitudinales en enfermedades raras como lo es SCA7, se expande el conocimiento con la pléyade de manifestaciones clínicas que estas pueden presentar desde etapas incipientes, intermedias y avanzadas (Karam A., Trottier Y., 2018; LaSpada A., 2020). Principalmente, la caracterización de las fases preclínicas permitirá una detección incluso más precoz para los sujetos, favoreciendo su seguimiento oportuno, mejorando la calidad de vida y el pronóstico tanto para pacientes como sus familiares y cuidadores hasta el alcance de los recursos disponibles (LaSpada A., 2020).

La clasificación de portadores implica un reto importante durante el tamizaje de familiares potencialmente en riesgo de estar afectados. Ciertos escenarios atípicos como paternidad no reconocida/no declarada pudiera interferir con un adecuado asesoramiento genético derivando a hipótesis y determinaciones erróneas en los riesgos reproductivos, pronóstico e incluso con repercusiones más severas (ej. renuncia al deseo genésico o riesgo de suicidio). Ciertos conflictos bioéticos pueden surgir, principalmente relacionados con la confidencialidad de los resultados en progenitores afectados, sus parejas y su

descendencia. Ello debe ser individualizado por un comité multidisciplinario experto en dicha materia. (Paneque, M., et al, 2013; Lêdo, S., Ramires, et al, 2018)

De manera interesante, se observó en los pacientes en cuatro subgrupos estratificados acorde al número de generación de afectados en la familia a la que pertenecían, a la edad de anticipación para el debut, la severidad de la enfermedad y los años de progresión hasta la defunción. Pacientes con número de repetidos por arriba de 37 CAG que presentaron pequeñas expansiones (1-5 CAG) se mostraron asintomáticos o con manifestaciones tardías, mientras que aquellos con 6-10 CAG presentaron una anticipación promedio de 25 años. Incrementos de 11-20 repetidos CAG resultaron en una anticipación de la enfermedad de 27.6 años, siendo que aquellos con expansiones intergeneracionales por arriba de >20 CAG se asociaron con una anticipación de 36 años en promedio. (Velazquez L, et al, 2015). Estos grupos valen analizarse con mayor detalle, ya que podrían definir un nuevo espectro clínico, con el cual sería factible caracterizar a mayor detalle las diferencias y evolución de la enfermedad en los pacientes.

La edad aparente del debut en SCA7 no siempre es fácil de determinar. De acuerdo con nuestros registros, el fenómeno de anticipación no siempre se correlación con el tamaño de la expansión mientras que se asocia parcialmente con la edad de inicio. Lo anterior podría explicarse en parte por un sesgo de percepción de los casos “iniciales” (sin antecedentes familiares) en contraste con individuos afectados y una clara historia de familiares afectados con SCA7, que posiblemente se mostrarían sensibilizados con las manifestaciones propias de la enfermedad. Otras cuestiones que pueden influir sobre la edad aparente de debut incluyen genes modificadores, epistasis y regulación epigenética a diferentes niveles como ya se ha descrito previamente por el grupo a nivel de RNA no codificante del tipo microRNAs (miRNA). (Borghonio-Cuadra V., et al, 2017)

El hecho de describir cuatro subgrupos diferentes (principalmente por el tamaño del alelo expandido, edad de inicio de primeros síntomas y la supervivencia estimada, *ver Fig. 14*), clínicamente representa utilidad en el asesoramiento y pronóstico esperable en aquellos sujetos en que se confirma la enfermedad.

Al evaluar el comportamiento entre generaciones de esta mutación dinámica, se observó diferencia significativa entre el tamaño de la expansión entre transmisiones paternas y maternas ($p=0.04$) así como una tendencia a mayor inestabilidad en las transmisiones paternas, determinado por un rango más amplio del cambio en el número de repetidos, mayor número de contracciones y de grandes expansiones, en comparación con transmisiones maternas. Este comportamiento inestable en las transmisiones paternas lleva a una mucha mayor frecuencia de grandes expansiones en transmisiones de origen paterno y a posibles anticipaciones más grandes.

Se ha descrito ampliamente que el número de repetidos impacta sobre la progresión clínica y correlaciona con el fenómeno de anticipación. Esto fue consistente con los resultados en nuestra población estudiada, estableciendo una correlación inversa entre el tamaño de la expansión y la edad de defunción. En contraste con lo anterior, la edad de inicio y la edad de defunción presentaron una correlación directa positiva (más marcada en los individuos de inicio infantil como sería de esperar).

Por el contrario, en este último escenario, pudiera existir un sesgo de sensibilización excesiva en el que se atribuyeran múltiples incidentes de la vida diaria (ej. caídas accidentales esporádicas) o síntomas frecuentes en la población general (ej. miopía de bajo grado) que pudieran malinterpretarse como manifestaciones propias de la enfermedad. En sintonía con lo anterior, esto podría verse también influenciado por la elevada prevalencia de SCA7 en la región, las actividades en materia de salud pública que se han llevado a cabo (tamizaje en familiares de afectados, campañas de concientización, foros abiertos de discusión) y el reconocimiento precoz por personal de salud en áreas rurales. Dichas

situaciones complican el establecimiento de correlaciones genotipo-fenotipo, principalmente para la adecuada clasificación de pacientes con debut temprano o en etapa adulta.

Hasta el momento no se ha logrado caracterizar una etiología determinada en pacientes finados, por registros clínicos ni por necropsias. De manera retrospectiva y por experiencia de los autores, los familiares de algunos de estos individuos han referido que estas defunciones no presentaban datos premonitorios sugestivos como deterioro progresivo o complicaciones agudas. De igual manera se describe que la morbimortalidad se asocia con el deterioro global, de manera preponderante lo neurológico y lo cardiopulmonar.

Mediante la instauración del presente programa y el seguimiento multidisciplinario, continuará siendo posible cumplir los objetivos mencionados, haciendo realidad la implementación de medicina de vanguardia con sus “4P’s cardinales”: *preventiva, predictiva, participativa y personalizada*. (Brooker, S. M., et al, 2021)

Todo ello impactará de manera positiva en la prevención de nuevos casos, detección oportuna de portadores asintomáticos y presintomáticos (Skirton, H., et al, 2013, Godino L et al, 2016), el diagnóstico y tratamiento individualizado de esta patología, el apoyo integral para familiares y cuidadores primarios, así como el eventual desarrollo de estrategias terapéuticas. (Borignio-Cuadra V et al, 2019; Nambo-Venegas, R et al, 2020)

VIII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO

La SCA7 causa ataxia cerebelosa y ceguera en todos aquellos pacientes que la padecen, implicando discapacidad motora y visual irreversible. Pese a ser considerada una enfermedad “rara” a nivel mundial, su incidencia en nuestro país es significativamente elevada, afectando principalmente a sujetos de poblaciones marginadas y en edades

económicamente productivas en la región central del estado de Veracruz. (Magaña JJ et al, 2014)

Es imperativo un seguimiento longitudinal prospectivo que permita un registro epidemiológico de nuevos casos y preexistentes. Este tipo de programas favorecen la sensibilización de las autoridades en salud para mejorar la atención de estas enfermedades de baja prevalencia y detección oportuna de sujetos presintomáticos (que eventualmente se convertirán en sintomáticos, con todo lo que ello implica). (Velázquez-Perez L et al, 2015)

Los resultados sugieren la definición de diferentes umbrales fenotípicos que se asocian con la expansión anormal de tripletes repetidos. Además, de confirmar algunos hallazgos prodrómicos que pueden ayudar a entender en mayor medida a la patología.

En esta línea de investigación continuará permitiendo elucidar de forma fina la historia natural de la enfermedad, los mecanismos subyacentes y nuevos biomarcadores, para el eventual desarrollo de dianas terapéuticas. (Borbolla-Jimenez FV et al, 2021; Brooker, S. M., et al, 2021)

En un futuro será importante vislumbrar estudios de seguimiento longitudinales desde las etapas asintomáticas a las patológicas, así como la evaluación de diversos marcadores bioquímicos y moleculares para evaluar la sgeveridad de la enfermedad, con lo que podremos comprender la evolución de la enfermedad y sus características con la finalidad de encontrar mejores estrategias terapéuticas.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. 1998 Oct 28 [Updated 2019 Jul 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
2. Chapter 70: Differential Diagnosis of Cerebellar Ataxias on the Basis of the Age at Onset. Francesc Palau and Javier Arpa. Springer International Publishing Switzerland (2016). D.L. Gruol et al. (eds.), Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders, https://DOI.org.10.1007/978-3-319-24551-5_70
3. Synofzik, M., & Schüle, R. (2017). Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Movement Disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 32(3), 332–345. <https://doi.org/10.1002/mds.26944>
4. Epidemiology of inherited cerebellar ataxias and challenges in clinical research. Federica Pilotto and Smita Saxena. *Clinical & Translational Neuroscience*; July-December 2018: 1–12
5. Banfi, S., Servadio, A., Chung, M. Y., Kwiatkowski, T. J., Jr, McCall, A. E., Duvick, L. A., Shen, Y., Roth, E. J., Orr, H. T., & Zoghbi, H. Y. (1994). Identification and characterization of the gene causing type 1 spinocerebellar ataxia. *Nature Genetics*, 7(4), 513–520. <https://doi.org/10.1038/ng0894-513>
6. Montermini, L., Rodius, F., Pianese, L., Moltò, M. D., Cossée, M., Campuzano, V., Cavalcanti, F., Monticelli, A., Palau, F., & Gyapay, G. (1995). The Friedreich ataxia critical region spans a 150-kb interval on chromosome 9q13. *American Journal of Human Genetics*, 57(5), 1061–1067
7. Harding AE (1983) Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1:1151–1155
8. Harding AE (1993) Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 61:1–14

9. Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2016). *Thompson & Thompson genetics in medicine* 8th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders.
10. Helen Budworth and Cynthia T. McMurray. A Brief History of Triplet Repeat Diseases. *Methods Mol Biol.* 2013; 1010: 3–17. doi:10.1007/978-1-62703-411-1_1.
11. Wheeler, V. C., & Dion, V. (2021). Modifiers of CAG/CTG Repeat Instability: Insights from Mammalian Models. *Journal of Huntington's disease*, 10(1), 123–148. <https://doi.org/10.3233/JHD-200426>
12. Madireddy, A., & Gerhardt, J. (2017). Replication Through Repetitive DNA Elements and Their Role in Human Diseases. *Advances in experimental medicine and biology*, 1042, 549–581. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6955-0_23
13. Iraqui, I., Chekkal, Y., Jmari, N., Pietrobon, V., Fréon, K., Costes, A., & Lambert, S. A. (2012). Recovery of arrested replication forks by homologous recombination is error-prone. *PLoS genetics*, 8(10), e1002976. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002976>
14. Polleys, E. J., House, N., & Freudenreich, C. H. (2017). Role of recombination and replication fork restart in repeat instability. *DNA repair*, 56, 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.06.018>
15. Polleys, E. J., & Freudenreich, C. H. (2021). Homologous recombination within repetitive DNA. *Current opinion in genetics & development*, 71, 143–153. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.08.005>
16. Andrew P. Lieberman, V G. Shakkottai, and Roger L. Albin. Polyglutamine Repeats in Neurodegenerative Diseases. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2019. 14:1–27
17. Richard G. F. (2021). The Startling Role of Mismatch Repair in Trinucleotide Repeat Expansions. *Cells*, 10(5), 1019. <https://doi.org/10.3390/cells10051019>
18. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. 1999 Sep 17 [Updated 2019 Oct 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.).

19. Wallace, S. E., & Bird, T. D. (2018). Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. *Neurology. Clinical practice*, 8(1), 27–32. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000421>
20. Rodríguez, M., Velázquez-Pérez, L., Tapia-Guerrero, Y. S., Cortés, H., Leyva-García, N., Hernández-Hernández, O., & Cisneros, B. (2013). Origin of the spinocerebellar ataxia type 7 gene mutation in Mexican population. *Cerebellum (London, England)*, 12(6), 902–905. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0505-8>
21. Rodríguez-L, R., Martins, A. C., Magaña, J. J., Vázquez-M, Y., Medrano-M, J., Fernández-Ruíz, J., Cisneros, B., Teive, H., McFarland, K. N., Saraiva-Pereira, M. L., Cerecedo-Zapata, C. M., Gómez, C. M., Ashizawa, T., Velázquez-Pérez, L., Jardim, L. B., & PanAmerican Hereditary Ataxia Network (2020). Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean. *Cerebellum (London, England)*, 19(3), 446–458. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01109-7>
22. Faruq, M., Magaña, J. J., Suroliya, V., Narang, A., Murillo-Melo, N. M., Hernández-Hernández, O., Srivastava, A. K., & Mukerji, M. (2017). A Complete Association of an intronic SNP rs6798742 with Origin of Spinocerebellar Ataxia Type 7-CAG Expansion Loci in the Indian and Mexican Population. *Annals of Human Genetics*, 81(5), 197–204. <https://doi.org/10.1111/ahg.12200>
23. Borbolla-Jiménez, F. V., Del Prado-Audelo, M. L., Cisneros, B., Caballero-Florán, I. H., Leyva-Gómez, G., & Magaña, J. J. (2021). New Perspectives of Gene Therapy on Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias: From Molecular Targets to Novel Nanovectors. *Pharmaceutics*, 13(7), 1018. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071018>
24. Magaña, J. J., Tapia-Guerrero, Y. S., Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., Maldonado-Rodríguez, M., Jano-Ito, J. S., Leyva-García, N., González-Piña, R., Martínez-Cruz, E., Hernández-Hernández, O., & Cisneros, B. (2014). Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: epidemiological evidence of a SCA7

- founder effect. *Clinical genetics*, 85(2), 159–165.
<https://doi.org/10.1111/cge.12114>
25. Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., Hernández-Hernández, O., Martínez-Cruz, E., Tapia-Guerrero, Y. S., González-Piña, R., Salas-Vargas, J., Rodríguez-Labrada, R., Gurrola-Betancourth, R., Leyva-García, N., Cisneros, B., & Magaña, J. J. (2015). A comprehensive clinical and genetic study of a large Mexican population with spinocerebellar ataxia type 7. *Neurogenetics*, 16(1), 11–21.
<https://doi.org/10.1007/s10048-014-0424-y>
26. Gómez-Coello, A., Valadez-Jiménez, V. M., Cisneros, B., Carrillo-Mora, P., Parra-Cárdenas, M., Hernández-Hernández, O., & Magaña, J. J. (2017). Voice Alterations in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 7 (SCA7): Clinical-Genetic Correlations. *Journal of voice: official journal of the Voice Foundation*, 31(1), 123.e1–123.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.01.010>
27. Borgonio-Cuadra, V. M., Valdez-Vargas, C., Romero-Córdoba, S., Hidalgo-Miranda, A., Tapia-Guerrero, Y., Cerecedo-Zapata, C. M., Hernández-Hernández, O., Cisneros, B., & Magaña, J. J. (2019). Wide Profiling of Circulating MicroRNAs in Spinocerebellar Ataxia Type 7. *Molecular neurobiology*, 56(9), 6106–6120.
<https://doi.org/10.1007/s12035-019-1480-y>
28. Wendler, A., & Wehling, M. (2010). The translatability of animal models for clinical development: biomarkers and disease models. *Current opinion in pharmacology*, 10(5), 601–606. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.05.009>
29. Tercero-Pérez, K., Cortés, H., Torres-Ramos, Y., Rodríguez-Labrada, R., Cerecedo-Zapata, C. M., Hernández-Hernández, O., Pérez-González, N., González-Piña, R., Leyva-García, N., Cisneros, B., Velázquez-Pérez, L., & Magaña, J. J. (2019). Effects of Physical Rehabilitation in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 7. *Cerebellum (London, England)*, 18(3), 397–405. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-1006-1>
30. Torres-Ramos, Y., Montoya-Estrada, A., Cisneros, B., Tercero-Pérez, K., León-Reyes, G., Leyva-García, N., Hernández-Hernández, O., & Magaña, J. J. (2018). Oxidative

Stress in Spinocerebellar Ataxia Type 7 Is Associated with Disease Severity. *Cerebellum* (London, England), 17(5), 601–609. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0947-0>

31. Nambo-Venegas, R., Valdez-Vargas, C., Cisneros, B., Palacios-González, B., Vela-Amieva, M., Ibarra-González, I., Cerecedo-Zapata, C. M., Martínez-Cruz, E., Cortés, H., Reyes-Grajeda, J. P., & Magaña, J. J. (2020). Altered Plasma Acylcarnitines and Amino Acids Profile in Spinocerebellar Ataxia Type 7. *Biomolecules*, 10(3), 390. <https://doi.org/10.3390/biom10030390>
32. Borbolla-Jiménez, F.V.; Del Prado-Audelo, M.L.; Cisneros, B.; Caballero-Florán, I.H.; Leyva-Gómez, G.; Magaña, J.J. New Perspectives of Gene Therapy on Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias: From Molecular Targets to Novel Nanovectors. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1018. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071018>
33. NCBI-ATXN7:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=6314>
34. Niewiadomska-Cimicka A, Trottier Y. Molecular Targets and Therapeutic Strategies in Spinocerebellar Ataxia Type 7. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1074-1096. <https://doi:10.1007/s13311-019-00778-5>
35. Janssens A. C. (2005). Impact of presymptomatic genetic testing for hereditary ataxia and neuromuscular disorders: where is the evidence? *Archives of Neurology*, 62(1), 164. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.1.164-a>
36. Powell, A., Chandrasekharan, S., & Cook-Deegan, R. (2010). Spinocerebellar ataxia: patient and health professional perspectives on whether and how patents affect access to clinical genetic testing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 12(4 Suppl), S83–S110. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d67e44>
37. Godino, L., Turchetti, D., Jackson, L., Hennessy, C., & Skirton, H. (2016). Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review. *European*

- journal of Human Genetics: EJHG, 24(4), 496–503.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.153>
38. Genra Puregene Handbook 12/2014,
<https://www.qiagen.com/resources/download>
39. <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CAD/manuals/NanoDrop-2000-User-Manual-EN.pdf>
40. Lêdo, S., Ramires, A., Leite, Â., Dinis, M., & Sequeiros, J. (2018). Long-term predictors for psychological outcome of pre-symptomatic testing for late-onset neurological diseases. *European journal of medical genetics*, 61(10), 575–580.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.03.010>
41. Paneque, M., Félix, J., Mendes, Á., Lemos, C., Lêdo, S., Silva, J., & Sequeiros, J. (2019). Twenty Years of a Pre-Symptomatic Testing Protocol for Late-Onset Neurological Diseases in Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 32(4), 295.
<https://doi:10.20344/amp.10526>
42. Cruz-Mariño, T., Velázquez-Pérez, L., González-Zaldivar, Y., Aguilera-Rodríguez, R., Velázquez-Santos, M., Vázquez-Mojena, Y., Estupiñán-Rodríguez, A., Reynaldo-Armiñán, R., Almaguer-Mederos, L. E., Laffita-Mesa, J. M., Tamayo-Chiang, V., & Paneque, M. (2013). Couples at risk for spinocerebellar ataxia type 2: the Cuban prenatal diagnosis experience. *Journal of Community Genetics*, 4(4), 451–460.
<https://doi.org/10.1007/s12687-013-0147-z>.
43. Cruz-Mariño, T., Velázquez-Pérez, L., González-Zaldivar, Y., Aguilera-Rodríguez, R., Velázquez-Santos, M., Vázquez-Mojena, Y., Estupiñán-Rodríguez, A., Laffita-Mesa, J. M., Reynaldo-Armiñán, R., Almaguer-Mederos, L. E., & Paneque, M. (2013). The Cuban program for predictive testing of SCA2: 11 years and 768 individuals to learn from. *Clinical Genetics*, 83(6), 518–524. <https://doi.org/10.1111/cge.12142>
44. COMMITTEE ON BIOETHICS, COMMITTEE ON GENETICS, AND AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND, GENOMICS SOCIAL, ETHICAL, & LEGAL ISSUES

- COMMITTEE (2013). Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Pediatrics*, 131(3), 620–622. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3680>
45. Bonnard, A., Herson, A., Gargiulo, M., & Durr, A. (2019). Reverse pre-symptomatic testing for Huntington disease: double disclosure when 25% at-risk children reveal the genetic status to their parent. *European journal of human genetics: EJHG*, 27(1), 22–27. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0255-7>
46. Wehling M. (2008). Translational medicine: science or wishful thinking?. *Journal of translational medicine*, 6, 31. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-6-31>
47. Fernandez-Moure J. S. (2016). Lost in Translation: The Gap in Scientific Advancements and Clinical Application. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 4, 43. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00043>
48. Mehić B. (2011). Translational research in medicine. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 11(2), 73. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2011.2583>
49. Denny-Brown D, David MD, Tyler HR (1982) *Handbook of Neurological Examination and Case Recording*. Harvard University Press, Cambridge
50. Mayo Clinic Sections of Neurology and Section of Physiology. *Clinical Examinations in Neurology*. Philadelphia: Saunders; 1956.
51. Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S. T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J. S., Kremer, B., Mariotti, C., Meleggh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B. P., ... Fancellu, R. (2006). Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66(11), 1717–1720. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>
52. Schmitz-Hübsch, T., Coudert, M., Bauer, P., Giunti, P., Globas, C., Baliko, L., Filla, A., Mariotti, C., Rakowicz, M., Charles, P., Ribai, P., Szymanski, S., Infante, J., van de Warrenburg, B. P., Dürr, A., Timmann, D., Boesch, S., Fancellu, R., Rola, R., Depondt, C., ... Klockgether, T. (2008). Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease

- severity and nonataxia symptoms. *Neurology*, 71(13), 982–989. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325057.33666.72>
53. La Spada AR. Spinocerebellar Ataxia Type 7. 1998 Aug 27 [Updated 2020 Jul 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
54. Dorschner, M. O., Barden, D., & Stephens, K. (2002). Diagnosis of five spinocerebellar ataxia disorders by multiplex amplification and capillary electrophoresis. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*, 4(2), 108–113. [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60689-7](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60689-7)
55. Jonasson, J., Juvonen, V., Sistonen, P., Ignatius, J., Johansson, D., Björck, E. J., Wahlström, J., Melberg, A., Holmgren, G., Forsgren, L., & Holmberg, M. (2000). Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia. *European journal of human genetics: EJHG*, 8(12), 918–922. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200557>
56. Bryer, A., Krause, A., Bill, P., Davids, V., Bryant, D., Butler, J., Heckmann, J., Ramesar, R., & Greenberg, J. (2003). The hereditary adult-onset ataxias in South Africa. *Journal of the neurological sciences*, 216(1), 47–54. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00209-0](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00209-0)
57. Godino, L., Turchetti, D., Jackson, L., Hennessy, C., & Skirton, H. (2016). Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review. *European journal of human genetics: EJHG*, 24(4), 496–503. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.153>
58. Skirton, H., Goldsmith, L., Jackson, L., & Tibben, A. (2013). Quality in genetic counselling for presymptomatic testing--clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *European journal of human genetics: EJHG*, 21(3), 256–260. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.174>
59. INEGI. Panorama sociodemográfico de Veracruz de Ignacio de la Llave 2015. 2016

60. Brooker, S. M., Edamakanti, C. R., Akasha, S. M., Kuo, S. H., & Opal, P. (2021). Spinocerebellar ataxia clinical trials: opportunities and challenges. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(7), 1543–1556. <https://doi.org/10.1002/acn3.51370>

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Dorschner, M. O., Barden, D., & Stephens, K. (2002). Diagnosis of five spinocerebellar ataxia disorders by multiplex amplification and capillary electrophoresis. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*, 4(2), 108–113. [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60689-7](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60689-7)
2. Jonasson, J., Juvonen, V., Sistonen, P., Ignatius, J., Johansson, D., Björck, E. J., Wahlström, J., Melberg, A., Holmgren, G., Forsgren, L., & Holmberg, M. (2000). Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia. *European journal of human genetics: EJHG*, 8(12), 918–922. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200557>
3. Bryer, A., Krause, A., Bill, P., Davids, V., Bryant, D., Butler, J., Heckmann, J., Ramesar, R., & Greenberg, J. (2003). The hereditary adult-onset ataxias in South Africa. *Journal of the neurological sciences*, 216(1), 47–54. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00209-0](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00209-0)

XI. ANEXOS

1. Consentimiento informado escrito para la realización de panel molecular para SCAs (SCA1,2,3,6 y 7) en Laboratorio de Genética y Genómica, INR LGII, CDMX
2. Escala SARA para estadificación de síntomas relacionados con ataxia
3. Escala INAS para síntomas no relacionados con ataxia



CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____ de _____ de 20__

A Quién Corresponda:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que he dado mi consentimiento en forma libre y voluntaria para participar en el proyecto de investigación **‘Estandarización de un Diagnóstico Molecular eficaz y su correlación con la edad de inicio, transmisión y génesis de las Ataxias Espinocerebelosas tipo 1, 2, 3, 6 y 7 en la población mexicana’** a cargo del Dr. en C. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE, que se realizará en el servicio de Genética y Medicina Genómica del Instituto Nacional de Rehabilitación, con registro definitivo 15/12.

He sido informado que la finalidad del estudio consiste en la búsqueda de un mayor entendimiento de los factores que provocan esta enfermedad. Se realizará tomando una muestra de sangre de la vena del brazo con la finalidad de purificar mi material hereditario, existiendo una mínima posibilidad de que se forme un moretón.

Tengo el entendimiento que de este estudio se obtendrá como beneficio un mayor conocimiento de la enfermedad y que conforme a los resultados obtenidos, posiblemente, en un futuro, se puedan originar estrategias que coadyuven en el tratamiento de mi enfermedad. Es de mi conocimiento que este estudio no tiene ningún costo para mí. También se me explicó que es posible que se guarde una parte del material hereditario que se obtenga de la sangre (DNA y RNA) ya que posteriormente se podrán estudiar otros factores que provocan mi enfermedad y que la información obtenida será confidencial. Así mismo, se me ha explicado que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación y que estoy en libertad de negarme a participar en el estudio, sin que esto modifique la calidad de atención médica que reciba.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ Edad _____

Fecha de nacimiento: _____ N° exp: _____

FIRMA DEL PACIENTE, PADRE O TUTOR: _____

JEFE DEL SERVICIO:

RESPONSABLE DEL PROYECTO:

DR. NORBERTO LEYVA GARCÍA

D. EN C. JONATHAN J. MAGAÑA AGUIRRE



ANEXO 2: Escala de valoración y afectación de Ataxia (SARA)

1) Marcha	2) Postura
<p>Se le pide al paciente índice que camine por una distancia segura paralela a una pared incluyendo una media vuelta (voltear hacia la dirección opuesta de la marcha) y (2) camine en tándem (de talones a puntas) sin apoyo.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal, sin dificultades para caminar, girar y caminar en tándem (se permite hasta un paso en falso)</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Pequeñas dificultades, solo visibles al caminar 10 pasos consecutivos en tándem</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Claramente anormal, no es posible caminar en tándem >10 pasos</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Tambaleo considerable, dificultades para dar media vuelta, pero sin apoyo</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Tambaleo marcado, se requiere soporte intermitente de la pared</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Tambaleo severo, se requiere el apoyo permanente de un brazo a un bastón o a un soporte ligero</p> <p>6 <input type="checkbox"/> Camina >10 m sólo con un soporte fuerte (dos bastones especiales o andadera o una persona acompañante)</p> <p>7 <input type="checkbox"/> Caminando <10 m solo con un fuerte apoyo (dos bastones especiales o andadera o una persona acompañante)</p> <p>8 <input type="checkbox"/> Incapaz de caminar, incluso con soporte</p>	<p>Se le pide al paciente índice que se pare (1) en posición natural, (2) con los pies juntos en paralelo (dedos gordos tocándose entre sí), y (3) en tándem (ambos pies en una línea, sin espacio entre el talón y la punta). Para la prueba, el paciente no debe usar zapatos y debe de tener los ojos abiertos. Por cada condición, se permiten tres ensayos. Se evalúa el mejor ensayo.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal, capaz de pararse en tándem durante >10 s</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Capaz de pararse con los pies juntos sin balanceo durante > 10 s, pero no se puede parar en tándem</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Capaz de pararse con los pies juntos durante > 10s, pero solo con balanceo</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Capaz de soportar > 10 s sin apoyo en posición natural, pero no con los pies juntos</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Capaz de soportar > 10 s en posición natural solo con soporte intermitente</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Capaz de soportar > 10 s en posición natural solo con el apoyo constante de un brazo</p> <p>6 <input type="checkbox"/> Incapaz de soportar > 10 s incluso con el apoyo constante de un brazo</p>
<p align="right">Puntuación: _____</p>	<p align="right">Puntuación: _____</p>
3) Sentado	4) Alteraciones del habla
<p>Se le pide al paciente índice que se siente en una camilla sin apoyo de los pies, con los ojos abiertos y los brazos extendidos hacia adelante.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal, sin dificultades para sentarse > 10 s</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Ligeras dificultades, balanceo intermitente</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Balanceo constante, pero es capaz de sentarse durante > 10 s sin apoyo</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Capaz de sentarse por > 10 s solo con apoyo intermitente</p> <p>4 <input type="checkbox"/> No se puede sentar por > 10 s sin apoyo continuo</p>	<p>Se evalúa el habla durante una conversación normal.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Sugerencia de alteración del habla</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Discurso deteriorado, pero fácil de entender</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Palabras ocasionales difíciles de entender</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Muchas palabras difíciles de entender</p> <p>5 <input type="checkbox"/> Solo las palabras simples son comprensibles</p> <p>6 <input type="checkbox"/> Habla incomprensible/anartria</p>
<p align="right">Puntuación: _____</p>	<p align="right">Puntuación: _____</p>

5) Seguimiento de dedo (Evaluado por separado para cada lado)			6) Prueba dedo-nariz (Evaluado por separado para cada lado)		
<p>El paciente índice se sienta cómodamente. Si es necesario, se permite el apoyo de los pies y el tronco. El médico se sienta frente al paciente y realiza 5 movimientos consecutivos deseñalamiento repentino y rápido en direcciones impredecibles en un plano frontal, aproximadamente el 50% del alcance del probando. Los movimientos tienen una amplitud de 30 cm y una frecuencia de 1 movimiento cada 2 s. Se le pide al paciente que siga los movimientos con su dedo índice, de la manera más rápida y precisa posible. Se evalúa el rendimiento promedio de los últimos 3 movimientos.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Sin disimetría 1 <input type="checkbox"/> Disimetría, por debajo/por encima del objetivo <5cm 2 <input type="checkbox"/> Disimetría, por debajo/por encima del objetivo <15cm 3 <input type="checkbox"/> Disimetría, por debajo/por encima del objetivo >15cm 4 <input type="checkbox"/> No se pueden realizar 5 movimientos señalados</p>			<p>El paciente índice se sienta cómodamente. Si es necesario, se permite el apoyo de los pies y el tronco. Se le pide al paciente que apunte repetidamente con su dedo índice desde su nariz hasta el dedo del médico, que se encuentra frente al paciente aproximadamente al 90% del alcance del paciente. Los movimientos se realizan a una velocidad moderada. El rendimiento promedio de los movimientos se evalúa de acuerdo con la amplitud del temblor cinético.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Sin temblor 1 <input type="checkbox"/> Temblor con una amplitud < 2 cm 2 <input type="checkbox"/> Temblor con una amplitud < 5 cm 3 <input type="checkbox"/> Temblor con una amplitud > 5 cm 4 <input type="checkbox"/> No se pueden realizar 5 movimientos señalados</p>		
Puntuación	Derecha: _____	Izquierda: _____	Puntuación	Derecha: _____	Izquierda: _____
Promedio de ambos lados (D+I)/2: _____			Promedio de ambos lados (D+I)/2: _____		
7) Movimientos de la mano rápidos y alternados (Evaluado por separado para cada lado)			8) Deslizamiento tobillo-espínilla (Evaluado por separado para cada lado)		
<p>El paciente índice se sienta cómodamente. Si es necesario, se permite el apoyo de los pies y el tronco. El paciente debe realizar 10 ciclos de alternancia repetitiva de pronaciones y supinaciones de la mano sobre su muslo lo más rápido y preciso posible. El médico muestra el movimiento a una velocidad aproximada de 10 ciclos dentro de 7 s. Se deben tomar los tiempos exactos para la ejecución del movimiento.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal, sin irregularidades (lo realiza en < 10 s) 1 <input type="checkbox"/> Ligeramente irregular (lo realiza en <10 s) 2 <input type="checkbox"/> Claramente irregular, movimientos individuales difíciles de distinguir o con interrupciones relevantes, pero lo realiza en <10 s 3 <input type="checkbox"/> Muy irregular, movimientos individuales difíciles de distinguir o con interrupciones relevantes, lo realiza en > 10 s 4 <input type="checkbox"/> Incapaz de completar 10 ciclos</p>			<p>El paciente índice se encuentra en la camilla de exploración, sin visión de sus piernas. Se le pide al paciente que levante una pierna, apunte con el talón hacia la rodilla opuesta, lo deslice hacia abajo a lo largo de la espínilla hasta el tobillo y coloque la pierna sobre la camilla. La tarea se realiza 3 veces. Los movimientos de deslizamiento deben realizarse dentro de 1 s.</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Ligeramente anormal, contacto sostenido con la espínilla 2 <input type="checkbox"/> Claramente anormal, se desvía de la espínilla hasta 3 veces durante 3 ciclos 3 <input type="checkbox"/> Severamente anormal, se desvía de la espínilla 4 veces o más durante 3 ciclos 4 <input type="checkbox"/> Incapaz de realizar la tarea</p>		
Puntuación	Derecha: _____	Izquierda: _____	Puntuación	Derecha: _____	Izquierda: _____
Promedio de ambos lados (D+I)/2: _____			Promedio de ambos lados (D+I)/2: _____		

Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)

NA: not assessed / no information available Mod: moderate

Part one: clinical findings

Please report the (undoubtful) occurrence of signs also if abnormal findings occur only on one side

Reflexes

- | | | | | |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 1. Biceps (BTR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 2. Patellar (PTR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 3. Achilles (ATR) | <input type="radio"/> normal | <input type="radio"/> hyperreflexia | <input type="radio"/> areflexia | <input type="radio"/> NA |
| 4. Extensor plantar reflex | <input type="radio"/> none | <input type="radio"/> unilateral | <input type="radio"/> bilateral | <input type="radio"/> NA |

Motor symptoms

- | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5. Spasticity | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Gait | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 6. Paresis | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| UL proximal | <input type="radio"/> |
| UL distal | <input type="radio"/> |
| LL proximal | <input type="radio"/> |
| LL distal | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 7. Muscle atrophy | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| UL proximal | <input type="radio"/> |
| UL distal | <input type="radio"/> |
| LL proximal | <input type="radio"/> |
| LL distal | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 8. Fasciculations | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 9. Myoclonus | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 10. Rigidity (should be obvious without movement of opposite limb) | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Axial | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 11. Chorea/Dyskinesia | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Neck | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 12. Dystonia | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| Face/tongue | <input type="radio"/> |
| Neck | <input type="radio"/> |
| Trunk | <input type="radio"/> |
| Upper Limbs | <input type="radio"/> |
| Lower Limbs | <input type="radio"/> |

- | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 13. Resting tremor | None | Mild | Mod | Severe | NA |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Sensory symptoms

14. Impaired vibration sense (tested at malleolus ext)	None (8/8)	Mild (>5/8)	Mod (2-5/8)	Severe (<2/8)	NA
Right foot	<input type="radio"/>				
Left foot	<input type="radio"/>				

Ophthalmological findings

Testing of fixation and smooth pursuit

	No	Yes	NA
15. Broken up smooth pursuit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Square wave jerks on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Downbeat-nystagmus on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Gaze evoked-nystagmus on horizontal testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Gaze evoked-nystagmus on vertical testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Ophthalmoparesis on horizontal gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Ophthalmoparesis on vertical gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Testing of fast saccades

	No	Yes	NA
22. Slowing of saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Hypometric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Hypermetric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Testing of visual function

25. Impaired visual acuity (loss of visual acuity <0.6 for binocular sight in distance testing)	No	Yes	NA
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Part Two: reported abnormalities

26. Double vision	None	Mild	Mod	Severe/constant	NA
	<input type="radio"/>				
27. Dysphagia	None	Mild	Mod	Severe/ tube feeding	NA
	<input type="radio"/>				
28. Urinary dysfunction	None	Mild	Mod	Severe/ catheter	NA
	<input type="radio"/>				
29. Cognitive impairment (according to examiner)	None	Mild	Mod	Severe	NA
	<input type="radio"/>				
30. Other clinical findings or reported abnormalities					

(free text) _____

INAS count

The INAS can be used for clinical description, but is not used as a scale and it is not appropriate to use sum scores.

However, the INAS can be transformed in a set of 16 binary variables

- rated as "present", if at least one corresponding item or location is rated as mild OR moderate OR severe.
- rated as "absent" if ALL corresponding items or locations are rated as normal
- rated as missing if at least one corresponding item or location is missing AND other corresponding items or locations rated as normal.

The 16 variables are grouped from the INAS form as follows:

1 Hyperreflexia	items 1, 2, 3
2 Areflexia	items 1, 2, 3
3 Extensor plantar	item 4
4 Spasticity	item 5
5 Paresis	item 6
6 Muscle atrophy	item 7
7 Fasciculations	item 8
8 Myoclonus	item 9
9 Rigidity	item 10
10 Chorea/dyskinesia	item 11
11 Dystonia	item 12
12 Resting tremor	item 13
13 Sensory symptoms	item 14
14 Urinary dysfunction	item 28
15 Cognitive dysfunction	item 29
16 Brainstem oculomotor signs	items 20, 21, 22

These 16 binary variables can be summed up to a simple sum score, the INAS count, that can be used as a semiquantitative variable of extracerebellar involvement in SCA.