

Aproximación a la historia reproductiva de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2

Yulemis Sánchez Machado¹
Luis E. Almaguer Mederos²

¹Máster en Historia y Cultura de Cuba. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Holguín. Cuba.
yulemis@infomed.sld.cu.

²Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador y Profesor Titular. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba

Resumen:

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa y hereditaria, que alcanza las más elevadas tasas de prevalencia del mundo en la provincia Holguín. No se ha descrito la historia reproductiva de los pacientes con esta enfermedad. **Objetivo:** Describir la historia reproductiva de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. **Métodos:** Se incluyeron 307 pacientes de sexo femenino con diagnóstico clínico y molecular de SCA2. Se determinó el número de hijos por paciente, la edad de inicio de la enfermedad y el número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* expresado en forma. **Resultados:** Se obtuvo que el número promedio de hijos por paciente con SCA2 fue de 2,38 hijos. Se obtuvo una correlación positiva significativa entre el número de hijos y la edad de inicio de la enfermedad ($p<0,05$). También se obtuvo una correlación negativa significativa entre el número de hijos y el número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2* ($p<0,05$). **Conclusiones:** Se describen de modo preliminar varios aspectos de la historia reproductiva de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. La ampliación de este estudio permitirá una caracterización más completa de este fenómeno y la identificación de sus factores condicionantes.

Palabras clave: Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, fecundidad, historia reproductiva

I. INTRODUCCIÓN

La historia reproductiva y, particularmente, la fecundidad de las mujeres tiene un rol de gran importancia en la supervivencia, perpetuación y dinámica de poblaciones humanas, puesto que la mayor o menor natalidad de una población es, en gran medida, el resultado del comportamiento reproductivo individual y colectivo que caracteriza la fecundidad de las mujeres en una población particular. La fecundidad es regulable por los miembros de las poblaciones, lo que intensifica su rol en su dinámica. Aun cuando los dos miembros de la pareja están implicados en la intensidad y regulación de la fecundidad, su estudio frecuentemente se limita al análisis de la fecundidad femenina. Esto se debe a que los principales sucesos limitantes en la reproducción se relacionan con la vida reproductora de la mujer.^{1, 2}

Significativamente, se han descrito cambios importantes en la fecundidad de mujeres que pertenecen a poblaciones especiales, afectadas por alguna enfermedad neurológica o neurodegenerativa. Así, se ha reportado de una significativa reducción de la fecundidad en pacientes afectados por esquizofrenia familiar o por trastorno bipolar.^{3, 4} Por el contrario, se ha reportado un incremento en la fecundidad de pacientes afectados por enfermedades poliglutamínicas.

Hasta la fecha, no se ha completado ningún estudio sobre fecundidad en pacientes afectados por la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2). La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 es una enfermedad poliglutamínica, neurodegenerativa y progresiva en su presentación clínica, que alcanza las mayores tasas de prevalencia e incidencia a nivel mundial en Holguín, Cuba (42 por 100 000 habitantes); el número de pacientes vivos con SCA2 asciende a 750, y se estima que haya alrededor de 7000 descendientes en riesgo de enfermar, por lo que se considera un serio problema de salud para la región.⁵ Existe una asociación inversa entre la gravedad del fenotipo clínico y el número de repeticiones de CAG en el gen *ATXN2*, causante de la enfermedad.⁶ Adicionalmente, la supervivencia promedio de los pacientes cubanos afectados por esta enfermedad es de 15 años, desde las primeras manifestaciones clínicas hasta el fallecimiento.⁷

II. MÉTODO

Sujetos estudiados

Inicialmente fueron estudiados 307 pacientes de sexo femenino con diagnóstico clínico y molecular de SCA2, sin límites de edad. Luego esta data se limitó a 135 individuos de sexo femenino con más de 45 años de edad. También fue incluido un grupo de 30 sujetos sanos procedentes de la población general, y tomados como controles.

Evaluación clínica

El diagnóstico clínico de SCA2 se basó en la presencia de ataxia cerebelosa, disartria, dismetría, disdiadococinesia, disfagia y enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos. Para cuantificar la severidad de las alteraciones neurológicas se aplicó la Escala para la Evaluación y Gradación de la Ataxia.

Diagnóstico molecular

Se obtuvo ADN genómico de leucocitos de sangre periférica, a través de procedimientos estandarizados. Se realizaron PCRs para amplificar los fragmentos de ADN contentivos de la secuencia repetitiva de CAG en el gen *ATXN2* con el uso de los cebadores UH10 y UH13. Se realizaron electroforesis de ADN en geles de poliacrilamida para determinar la longitud de la secuencia repetitiva de CAG en el gen *ATXN2*.

Caracterización de la reproducción

Para cada uno de los sujetos incluidos en la investigación se determinó el número de hijos que tuvieran más de 15 años, las edades a las que tuvo la primera o la última menstruación, a cuáles edades tuvo a su primer y último hijos.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables estudiadas se realizaron análisis de distribución de frecuencias y se emplearon estadígrafos descriptivos de tendencia central y de dispersión. Se realizaron comparaciones de medias a través de la prueba de Kruskal-Wallis o de la prueba de Mann-Whitney, según correspondiera. Se realizaron análisis de regresión lineal simple. La significación estadística fue definida como $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software SPSS (versión 20.0).

III. RESULTADOS

En la data inicial de 307 pacientes de sexo femenino con diagnóstico clínico y molecular de SCA2, la edad varió entre 18 y 88 años. Se obtuvo que el número promedio de hijos por paciente con SCA2 fue de 2,38 hijos. Mientras que en la data integrada por 135 pacientes con SCA2 se obtuvo una edad media de 61,15 años, variando en un rango de 45 a 88 años. La edad de inicio media fue de 35,85 años, mientras que el número de repeticiones de CAG varió entre 32 y 58 unidades, con una media (D.E) de 39,99 (3,74) unidades. Como promedio, las pacientes tuvieron 2,80 hijos, lo que varió desde cero hasta once hijos. Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre el número de hijos y la edad de inicio o el número de repeticiones de CAG.

En la data integrada por 41 pacientes con SCA2 y 30 controles más de 45 años de edad, para los cuales pudo obtenerse información relativa a las características reproductivas en estudio, se obtuvo que las pacientes tuvieron como promedio (D.E) 2,39 (1,26) hijos, mientras que los controles tuvieron 2,41 (1,57) hijos. La comparación de las características reproductivas estudiadas entre enfermos y controles, no evidenció que existiera alguna diferencia significativa ($p > 0,05$). Tampoco se obtuvieron diferencias significativas para las características reproductivas entre los pacientes, atendiendo a su nivel de escolaridad (Figura 1).

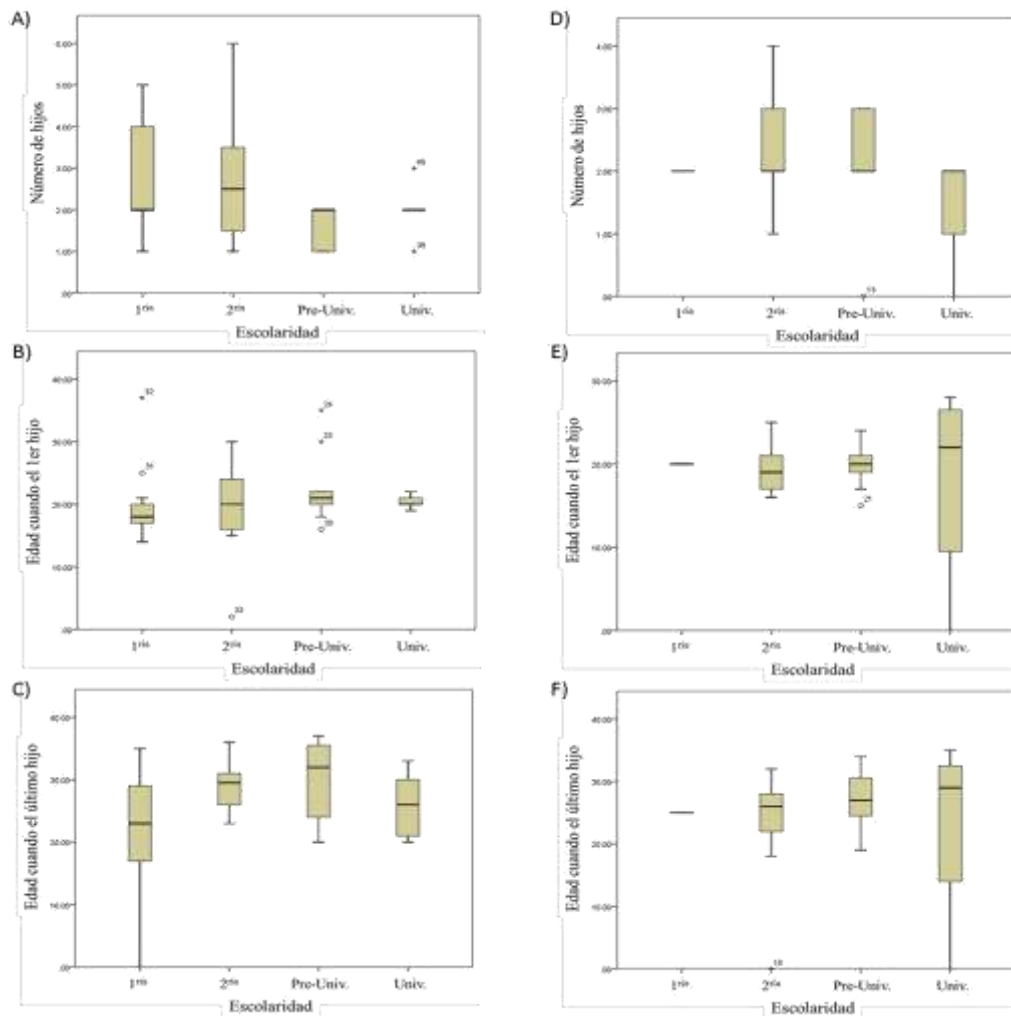


Figura 1. Distribución de características reproductivas de acuerdo a la escolaridad. A-C: pacientes con SCA2 (n=41). D-F: sujetos sanos (n=30).

DISCUSIÓN

La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad que representa un serio problema de salud para la provincia Holguín, dada su carácter progresivo e invalidante, y su naturaleza neurodegenerativa y hereditaria, además de que alcanza la mayor tasa de prevalencia del mundo en este territorio. La SCA2 es causada por la expansión de una secuencia repetitiva de CAG ubicada en el primer exón del gen *ATXN2*, que es el principal determinante genético del fenotipo de la enfermedad. Aun cuando para afecciones semejantes a la SCA2, como la SCA1, SCA3 y la enfermedad de Huntington, se ha reportado un impacto significativo de la enfermedad sobre la fecundidad de los enfermos, no se conoce si lo mismo ocurre en la SCA2. El

esclarecimiento de este problema científico es de vital importancia para la mejor comprensión de la epidemiología de la enfermedad en nuestro país, y para el diseño e implementación de estrategias de salud comunitaria o de intervenciones educativas que contribuyan, a mediano o largo plazo, a reducir las tasas de incidencia y prevalencia de la enfermedad en Cuba y, particularmente, en Holguín.

Aquí se discuten resultados preliminares de un proyecto de investigación institucional orientado a la evaluación de la historia reproductiva y fecundidad de pacientes afectados por la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, o de portadores de la mutación causante de la enfermedad.

A diferencia de lo reportado para las Ataxias Espinocerebelosas tipo 1^{8, 9} o 3^{10, 11}, y para la enfermedad de Huntington^{8, 12}, no se obtuvieron diferencias significativas para las características reproductivas estudiadas entre pacientes y controles. Estos resultados pueden deberse al limitado tamaño de la muestra empleada en esta fase temprana de la investigación, lo que podría estar favoreciendo la dispersión de los datos.

IV. CONCLUSIONES

Se describen de modo preliminar varios aspectos de la historia reproductiva de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. La ampliación de este estudio permitirá una caracterización más completa de este fenómeno y la identificación de sus factores condicionantes.

REFERENCIAS

1. Poston DL, Bouvier LF. Population and society. An introduction to demography. 1st Edition, 2010. Cambridge University Press, New York, USA.
2. Livi-Bacci M. Introducción a la demografía. 2007. Editorial Ariel. Barcelona, España.
3. Bassett AS, Bury A, Hodgkinson KA, Honer WG. Reproductive fitness in familial schizophrenia. Schizophr Res. 1996; 21(3): 151-160.
4. Mansour H, Kandil K, Wood J, Fathi W, Elassy M, Ibrahim I, et al. Reduced fertility and fecundity among patients with Bipolar I Disorder and Schizophrenia in Egypt. Psychiatry Investig 2011; 8:214-220.
5. Velázquez-Pérez L, Sánchez-Cruz G, Santos-Falcón N, Almaguer-Mederos LE, Escalona-Batallan K, Rodríguez-Labrada R, et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguín. Neuroscience Letters 2009; 454: 157-160.
6. Almaguer-Mederos LE, NS Falcon, YR Almira, YG Zaldivar, DC Almarales, EM Góngora, et al. Estimation of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 2 Cuban patients by survival analysis. Clin Genet 2010; 78:169-174.
7. Almaguer-Mederos LE, Aguilera Rodríguez R, González Zaldívar Y, Almaguer Gotay D, Cuello Almarales D, Laffita Mesa J, et al. Estimation of survival in Spinocerebellar Ataxia type 2 Cuban patients. Clin Genet 2013; 83: 293-294.
8. Frontali M, Sabbadini G, Novelletto A, Jodice C, Naso F, Spadaro M, et al. Genetic fitness in Huntington's disease and Spinocerebellar Ataxia 1: a

- population genetics model for CAG repeat expansions. *Ann Hum Genet* 1996; 60: 423-435.
9. Platonov FA, Tyryshkin K, Tikhonov DG, Neustroyeva TS, Sivtseva TM, Yakovleva NV. Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1. *Neurogenetics* 2016; 17:179-185.
 10. Lima M, Smith MT, Silva C, Abade A, Mayer FM, Coutinho P. Natural selection at the MJD locus: phenotypic diversity, survival and fertility among Machado-Joseph disease patients from the Azores. *J. Biosoc. Sci.* 2001; 33: 361-373.
 11. Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Silveira I, Sequeiros J, Jardim LB. Machado-Joseph disease enhances genetic fitness: a comparison between affected and unaffected women and between MJD and the general population. *Annals of Human Genetics* 2008; 72: 57-64.
 12. Mastromauro CA, Meissen GJ, Cupples LA, Kiely DK, Berkman B, Myers RH. Estimation of fertility and fitness in Huntington disease in New England. *American Journal of Medical Genetics* 1989; 33:248-254.