

Signo de la cruz en una paciente peruana con ataxia espinocerebelosa tipo 2: reporte de un caso

Hot cross bun sign in a Peruvian patient with spinocerebellar ataxia type 2: A case report

Lily Tantalean-Gutierrez^{1, 2, a *} , Paola Tacca-Quinteros^{1, 2, a *} , Elisa Sarapura-Castro^{2, c, d} , Mario Cornejo-Olivas^{1, 2, b, c, d} 

RESUMEN

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria autosómica dominante, causada por una expansión anormal del trinucleótido CAG en el gen *ATXN2*. La SCA2 se presenta habitualmente en la edad adulta, con ataxia progresiva asociada a neuropatía periférica, alteración de movimientos oculares, parkinsonismo, entre otros síntomas. Exámenes auxiliares aplicables incluyen pruebas bioquímicas, neuroimágenes, como resonancia magnética cerebral, y estudio genético molecular. Describimos, por primera vez en la población peruana, el caso de una mujer de mediana edad con diagnóstico confirmado de SCA2, cuya resonancia magnética cerebral muestra el signo de la cruz (o *hot cross bun sign*).

Palabras clave: signo de la cruz, SCA2, ataxia espinocerebelosa tipo 2, Perú.

ABSTRACT

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is an autosomal dominant inherited neurodegenerative disease, caused by an abnormal CAG trinucleotide expansion in the *ATXN2* gene. SCA2 usually occurs in adulthood, with progressive ataxia associated with peripheral neuropathy, impaired eye movements, parkinsonism, and other symptoms. Auxiliary exams include biochemical tests, neuroimaging such as brain MRI, and a molecular genetic study. We describe, for the first time in the Peruvian population, the case of a middle-aged woman with a confirmed diagnosis of SCA2, whose brain MRI shows the “Hot Cross Bun Sign”.

Keywords: Hot Cross Bun Sign, SCA2, spinocerebellar ataxia type 2, Peru.

¹ Neurogenetics Working Group, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

² Centro de Investigación Básica en Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

^a Estudiante de Medicina Humana

^b Docente

^c Médico neurólogo

^d Neurogenetista

* Trabajo equitativo equivalente a primera autoría.

INTRODUCCIÓN

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad de herencia autosómica dominante, considerada rara o huérfana, causada por la expansión anormal de repeticiones de CAG en el gen ATXN2 (1). Se caracteriza por movimientos oculares sacádicos lentos, neuropatía periférica, fasciculaciones, contracturas musculares dolorosas y trastornos del sueño (2, 3). En el Perú, la SCA2 es considerada la segunda SCA más frecuente, luego de la SCA10 (4).

Un examen auxiliar importante para diagnosticar SCA2 es la resonancia magnética (RMN) cerebral, que muestra la atrofia cerebelosa, además de otros hallazgos, entre los que destaca la presencia de atrofia olivopontocerebelosa en la mayoría de los casos (5). El signo de la cruz (o *hot cross bun sign*, en inglés) es un hallazgo radiológico que se visualiza en una RMN cerebral, donde se evidencia una señal lineal hiperintensa cruciforme ubicada en la base de la protuberancia, situada entre cuatro esquinas hipointensas, y es originada por la desmielinización

selectiva de fibras transversas pontocerebelares con indemnidad de los haces corticoespinales y del tegmentum pontino (6, 7). Clásicamente, el signo de la cruz ha sido asociado a la variante cerebelosa de la atrofia multisistémica (AMS-C) (8, 9), aunque también se ha descrito en otros trastornos neurodegenerativos.

A continuación, presentamos el primer caso de una paciente peruana con SCA2 que presenta el signo de la cruz en el corte axial T2 de la RMN cerebral.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 40 años (individuo III-3 del heredograma, figura 1), mestiza, ama de casa. Vive junto a su esposo y sus tres hijos, parcialmente dependiente para realizar sus actividades de la vida diaria, desarrollo psicomotor y escolaridad dentro de lo normal, y con grado de instrucción superior completa. Tiene antecedentes de padre y abuelo materno con diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Parkinson (EP), respectivamente, ambos fallecidos (figura 1).

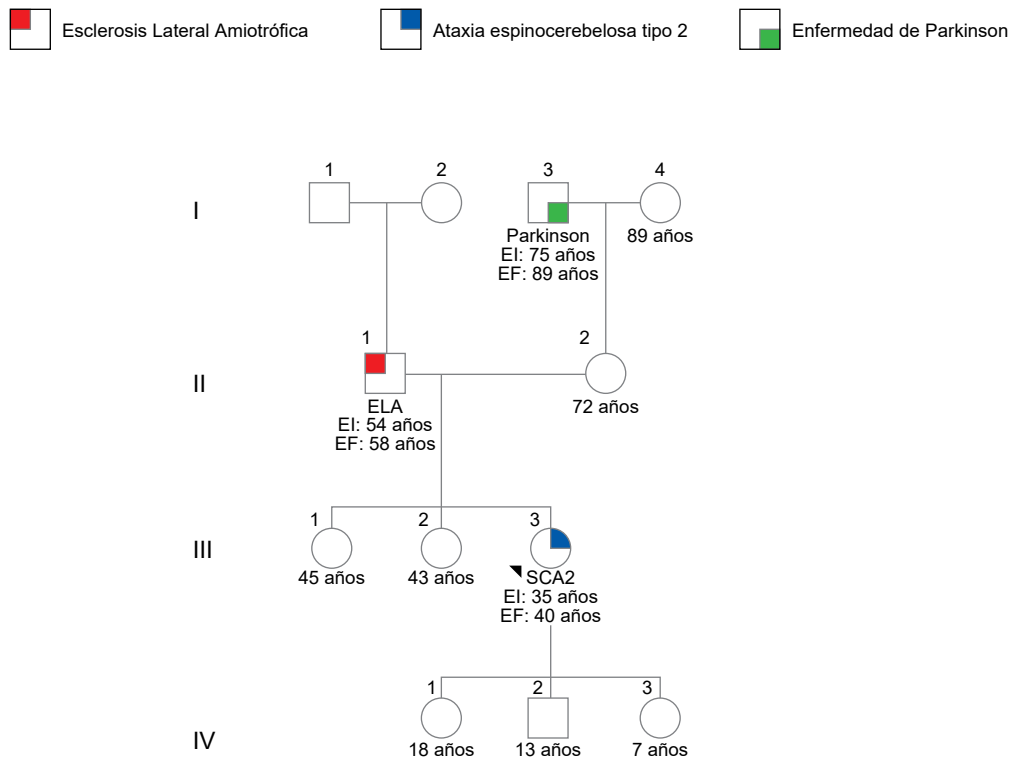


Figura 1. Heredograma. La flecha indica al probando. EI: edad de inicio; EA: edad actual; EF: edad de fallecimiento.

La paciente inicia la enfermedad a los 36 años con inestabilidad para la marcha, tropiezos, caídas frecuentes y presencia de temblor cefálico en situaciones de estrés y después progresiva. Luego de un año presenta dolor en la región posterior de los miembros inferiores con predominio izquierdo, sobre todo cuando se coloca de pie desde la posición sentada. Dos años después presenta dificultad progresiva para articular palabras y pérdida ponderal de 10 kg en cuatro años. Desde hace 3 años tiene ánimo deprimido y está medicada con escitalopram 10 mg/día.

Al realizarle el examen neurológico inicial (a sus 40 años), se aprecia ataxia moderada axial, disdiadococinesia, bradicinesia global leve, inestabilidad moderada para la marcha con soporte intermitente en la pared, hiperreflexia en miembros inferiores, temblor de acción y de intención bilaterales; además, presenta disartria escandida, pero de fácil comprensión y lentitud de movimientos oculares sacádicos. Presenta las escalas de valoración clínica de ataxias (10): SARA (por sus siglas en inglés, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) de 16 puntos, y NESSCA (por sus siglas en inglés, Neurological Examination Score for the assessment of Spinocerebellar Ataxias) de 8 puntos. No presentó fasciculaciones, disfagia, rigidez, distonía, pérdida sensitiva ni amiotrofia distal.

Respecto a los exámenes de laboratorio, se obtuvo hematimetría y bioquímica normales con valores de colesterol: 133 mg/dL; TGO: 13 U/L; TGP: 11 U/L; TSH: 2,0 mUI/L; vitamina B12: 317 pg/mL. Resonancia magnética cerebral en secuencia T2: hipotrofia cerebelar e hiperseñal de una línea vertical y una línea horizontal en la protuberancia, semejante al signo de una cruz (figura 2). El estudio genético para ataxias dominantes, haciendo uso de PCR, arrojó TP-PCR con 42/23 repeticiones de CAG en el gen ATXN2, confirmando así el diagnóstico de SCA2. Según la última consulta de seguimiento a los cinco meses, la paciente tiene evolución de ataxia estacionaria, recibe terapia física y de lenguaje con discreta mejoría de la disartria. Asimismo, recibe tratamiento con coenzima Q10 (CoQ10) 200 mg/día y suplemento nutricional.

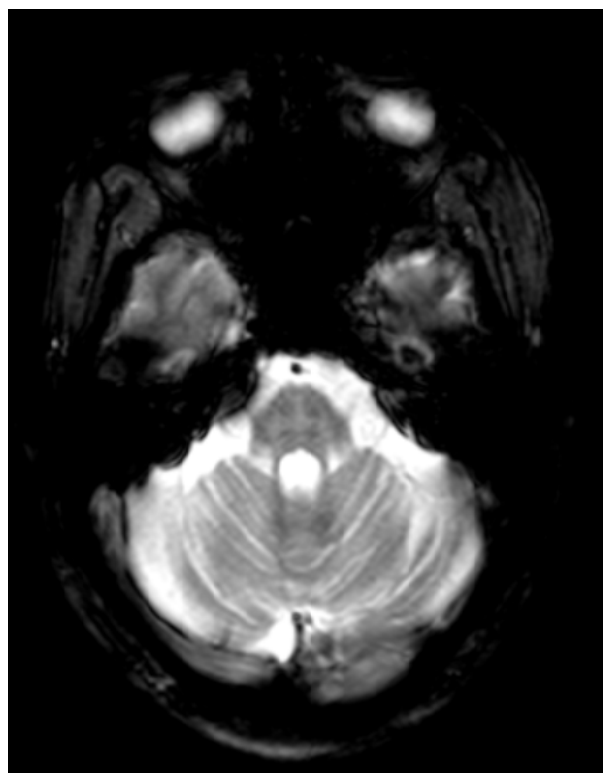


Figura 2. El «signo de la cruz» en SCA2. La flecha indica la hiperintensidad lineal en forma de cruz rodeada de cuatro espacios hipointensos y ubicada en la protuberancia.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente de mediana edad con cuadro de ataxia lentamente progresiva de cuatro años de evolución, cuyo estudio genético confirmó el diagnóstico de SCA2. La SCA2 es una ataxia genética de herencia dominante que tiene alta frecuencia relativa respecto del total de ataxias hereditarias en países como Cuba (87 %), México (57 %), Argentina (40 %), y se considera la segunda ataxia dominante más frecuente en el Perú (7,8 %) (5).

El cuadro clínico descrito es concordante con el fenotipo más característico de la SCA2. La ataxia lentamente progresiva y disartria escandida de inicio en la adultez encontradas en este caso son características, aunque no patognomónicas de prácticamente todas las ataxias espinocerebelosas (1, 11). Los movimientos oculares sacádicos lentos que fueron encontrados en este caso son expresión clínica y característica del diagnóstico en el SCA2, que se produce por una reducción de las células en los núcleos pontinos (12, 13), y principalmente de células excitatorias de la FRPP (formación reticular paramediana del puente) y muerte neuronal en los núcleos del III y VI nervio

craneal; sin embargo, aún se desconoce el patrón de distribución de neurodegeneración exacta (14). La velocidad de los movimientos oculares sacádicos estaría correlacionada negativamente con el número de tripletes CAG (12).

La historia familiar de este caso muestra la concurrencia de otros desórdenes, como ELA y EP. El padre de la paciente falleció a los 58 años con diagnóstico clínico de ELA con una edad de inicio de 54 años, sin estudio genético alguno realizado. La SCA2 y la ELA comparten mecanismos moleculares como la expansión de las repeticiones de CAG del gen ATXN2 y las inclusiones citoplasmáticas de TDP-43 (15). Se han descrito fenotipos similares a ELA (ELA-like) en expansiones CAG entre 33 y 39 repeticiones (16). A su vez, se conoce que las expansiones intermedias de CAG (27 a 33 repeticiones) del gen ATXN2 están asociadas a un mayor riesgo para ELA con una penetrancia incompleta (17). Asimismo, el abuelo materno falleció a los 89 años con el diagnóstico de EP probable, que, en caso de una herencia matrilineal de la expansión ATXN2, podría estar asociado a un mayor riesgo de parkinsonismo (18).

La RMN cerebral evidenció hipotrofia de cerebelo y signo de la cruz en la protuberancia, hallazgo que no es raro, pero sí pocas veces es identificado en esta enfermedad, llegando a presentarse hasta en el 26 % de los casos de SCA2 (19). El «signo de la cruz» es un hallazgo descrito en el corte axial de la secuencia T2 de la RMN cerebral, donde se evidencia una señal lineal hiperintensa cruciforme ubicada en la base de la protuberancia, situada entre cuatro esquinas hipointensas, debido a la atrofia y la desmielinización selectiva de las fibras transversas pontocerebelosas en enfermedades neurodegenerativas; mientras que en eventos vasculares se debe a la degeneración walleriana o gliosis, donde los haces corticoespinales y el tegmentum pontino no se encuentran afectados (7, 20). El signo de la cruz clásicamente se ha descrito en la enfermedad atrófica multisistémica con una especificidad de 97,7 % y sensibilidad de 67,6 %, incluso se le considera un potencial marcador de la severidad de esta enfermedad (21). También ha sido descrito en varias ataxias espinocerebelosas (SCA), incluyendo SCA2 (6, 7), parkinsonismo secundario, demencia con cuerpos de Lewy, xantomatosis cerebrotendinosa, neurosarcooidosis, encefalitis, etc. (7, 22). El signo de la cruz inicialmente se presenta como una hiperintensidad pontina vertical en la línea media (PMH, por sus siglas en inglés) (7).

Se ha descrito la presencia del signo de la cruz en pacientes con SCA2 de origen asiático, europeo, norteamericano y africano (7); nuestro caso, según conocemos, sería el primero en un individuo mestizo latinoamericano.

La paciente presentó ataxia lentamente progresiva, disartria escandida de inicio en la adultez y movimientos sacádicos lentos, asociados a la historia familiar de ELA, que facilitaron la sospecha clínica de SCA2, luego fue confirmada con un estudio genético que evidenció 42/23 repeticiones de CAG en el gen ATXN2.

En conclusión, describimos una paciente con SCA2 con historia familiar de fenotipos asociados (como ELA), y que presenta el signo de la cruz en la resonancia magnética cerebral. La aparición de este signo en pacientes con ataxias hereditarias es relativamente poco frecuente y ha sido descrita por primera vez en un paciente peruano. Una de nuestras limitaciones fue la poca información presentada en los antecedentes familiares, como el fenotipo y el estudio genético del padre de la paciente. La presencia del signo de la cruz en una RMN cerebral no debe asociarse solo a la atrofia multisistémica, sino también a otras enfermedades neurodegenerativas que afectan las vías transversas pontocerebelosas, incluyendo las ataxias espinocerebelosas, como la SCA2.

Financiamiento

Trabajo autofinanciado por los autores, con soporte académico de la Universidad Científica del Sur y apoyo logístico del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses para esta publicación.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a la paciente y su familia por el apoyo brindado para realizar esta investigación.

Correspondencia

Lily Verónica Tantalean-Gutierrez
Universidad Científica del Sur
Carretera Panamericana Sur km 19, Villa El Salvador,
Lima, Perú
Correo electrónico: 100035572@cientifica.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scoles DR, Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 2. En: Nóbrega C, Pereira de Almeida L, editores. Polyglutamine Disorders [Internet]. Nueva York: Springer;2018.pp.175-195.Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-71779-1_8
2. Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L. Alteraciones de los movimientos oculares sacádicos en las enfermedades poliglutámicas. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2013; 14(3): 150158. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2013/rmn133g.pdf>
3. Velázquez-Pérez L, Hernández-Hernández O, Leyva-García N, Cortés H, Cisneros B, Magaña JJ. Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (parte A): epidemiología y características clínicas y genéticas. Investigación en Discapacidad [Internet]. 2014; 3(3): 114-122. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52852>
4. Teive HAG, Meira AT, Camargo CHF, Munhoz RP. The geographic diversity of spinocerebellar ataxias (SCAs) in the Americas: a systematic review. Mov Disord Clin Pract [Internet]. 2019; 6(7): 531-540. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.12822>
5. Meira AT, Arruda WO, Ono SE, Neto A de C, Raskin S, Camargo CHF, et al. Neuroradiological findings in the spinocerebellar ataxias. Tremor Other Hyperkinet Mov [Internet]. 2019; 9: 1-8. Disponible en: <https://tremorjournal.org/articles/10.5334/tohm.516>
6. Way C, Pettersson D, Hiller A. The 'hot cross bun' sign is not always multiple system atrophy: etiologies of 11 cases. J Mov Disord [Internet]. 2019; 12(1): 27-30. Disponible en: <https://www.e-jmd.org/journal/view.php?doi=10.14802/jmd.18031>
7. Naidoo AK, Wells CLD, Rugbeer Y, Naidoo N. The «hot cross bun sign» in spinocerebellar ataxia types 2 and 7-case reports and review of literature. Mov Disord Clin Pract [Internet]. 2022; 9(8): 1105-1113. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mdc3.13550>
8. Prasad S, Rossi M. The hot cross bun sign: a journey across etiologies. Mov Disord Clin Pract [Internet]. 2022; 9(8): 1018-1020. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.13596>
9. Waïs A, Wilson B, Raïssa K, Meryem F, Najwa EK, Mohamed J, et al. Hot cross bun sign in multisystematized atrophy: the cerebellar form «HCB in MSA-c». Austin J Radiol [Internet]. 2021; 8(3): 2. Disponible en: <https://austinpublishinggroup.com/radiology/fulltext/ajr-v8-id1179.pdf>
10. Morales Saute JA, Carvalho Donis K, Serrano-Munuera C, Genis D, Torres Ramirez L, Mazzetti P, et al. Ataxia rating scales--psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. Cerebellum [Internet]. 2012; 11(2): 488-504. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12311-011-0316-8>
11. Levantesi L, de Cosmo G, Logroscino G, Saracco M. Recurrent postoperative delirium in spinocerebellar ataxia type 2: a case report. J Med Case Reports [Internet]. 2019; 13: 112. Disponible en: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-019-2040-9>
12. Rosini F, Pretegianni E, Battisti C, Dotti MT, Federico A, Rufa A. Eye movement changes in autosomal dominant spinocerebellar ataxias. Neurol Sci [Internet]. 2020; 41(7): 1719-1734. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04318-4>
13. Geiner S, Horn AKE, Wadia NH, Sakai H, Büttner-Ennever JA. The neuroanatomical basis of slow saccades in spinocerebellar ataxia type 2 (Wadia-subtype). Prog Brain Res [Internet]. 2008; 171: 575-581. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079612308006833?via%3Dihub>
14. Gierga K, Bürk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C, et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). Acta Neuropathol [Internet]. 2005; 109(6): 617-631. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-005-1014-8>
15. Highley JR, Pons AL, Cooper-Knock J, Wharton SB, Ince PG, Shaw PJ, et al. Motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis associated with intermediate-length CAG repeat expansions in ataxin-2 does not have 1C2-positive polyglutamine inclusions. Neuropathol Appl Neurobiol [Internet]. 2015; 42(4): 377-389. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nan.12254>
16. Antenora A, Rinaldi C, Roca A, Pane C, Lieto M, Saccà F, et al. The multiple faces of spinocerebellar ataxia type 2. Ann Clin Transl Neurol [Internet]. 2017; 4(9): 687-695. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.437>
17. Gispert S, Kurz A, Waibel S, Bauer P, Liepelt I, Geisen C, et al. The modulation of amyotrophic lateral sclerosis risk by ataxin-2 intermediate polyglutamine expansions is a specific effect. Neurobiol Dis [Internet]. 2012; 45(1): 356-361. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996111002877?via%3Dihub>
18. Casse F, Courtin T, Tesson C, Ferrien M, Noël S, Fauret-Amsellem A-L, et al. Detection of ATXN2 expansions in an exome dataset: an underdiagnosed cause of parkinsonism. Mov Disord Clin Pract [Internet]. 2023; 10(4): 664-669. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mdc3.13699>

19. Lee YC, Liu CS, Wu HM, Wang PS, Chang MH, Soong BW. The 'hot cross bun' sign in the patients with spinocerebellar ataxia. *Eur J Neurol* [Internet]. 2009; 16(4): 513-516. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2008.02524.x>
20. Muqit MM, Mort D, Miszkiet KA, Shakir RA. «Hot cross bun» sign in a patient with parkinsonism secondary to presumed vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2001; 71(4): 565-566. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/71/4/565>
21. Zhu S, Deng B, Huang Z, Chang Z, Li H, Liu H, et al. «Hot cross bun» is a potential imaging marker for the severity of cerebellar ataxia in MSA-C. *NPJ Park Dis* [Internet]. 2021; 7(1): 15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41531-021-00159-w>
22. Zhu S, Li H, Deng B, Zheng J, Huang Z, Chang Z, et al. Various diseases and clinical heterogeneity are associated with «hot cross bun». *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020; 12: 592212. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.592212/full>

Recibido: 05/05/2023

Aceptado: 27/06/2023