

**Título :** Alteraciones del sueño de movimientos oculares rápidos en portadores presintomáticos del gen de la Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2.

**Autores:** Roberto Rodríguez-Labrada (roberto@ ataxia.hlg.sld.cu)<sup>1</sup>, Luis Velázquez-Perez<sup>1\*</sup>, Nalia Canales Ochoa<sup>1</sup>, Lourdes Galicia Polo<sup>2</sup>, Reyes Haro Valencia<sup>2</sup>, Gilberto Sánchez Cruz<sup>1</sup>, Jacqueline Medrano Montero<sup>1</sup>, José M. Laffita-Mesa<sup>1</sup>, Luis E. Almaguer Mederos<sup>1</sup>, Yanetza González Zaldívar<sup>1</sup>, Cira Torres Parra<sup>1</sup>, Arnoy Peña Acosta<sup>1</sup>, Tania Cruz Mariño<sup>1</sup>.

**Centros de trabajos:** <sup>1</sup> Centro para la investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba; <sup>2</sup> Clínica de trastornos del sueño, UNAM, México DF, México.

## **PREMIO EN LA INSTANCIA PROVINCIAL DEL CONCURSO PREMIO ANUAL DE LA SALUD 2012**

### **RESUMEN**

**Introducción.** La Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, del inglés *Spinocerebellar Ataxia type 2*) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante, causada por el incremento del número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen ATNX2, y como resultado, la expansión del dominio poliglutamínico en la proteína ataxina 2 <sup>(1)</sup>.

Entre las manifestaciones fenotípicas más comunes de los pacientes con SCA2 aparecen los trastornos del sueño <sup>(2)</sup>. Sin embargo, no se conoce si estas anomalías anteceden al síndrome cerebeloso, lo que limita la caracterización de biomarcadores preclínicos de la enfermedad y el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad y su progresión.

**Objetivos.** a) Caracterizar los patrones del sueño en portadores asintomáticos de la mutación SCA2, mediante video-polisomnografía y cuestionarios del sueño, b) Evaluar las alteraciones del sueño en portadores asintomáticos de SCA2, como biomarcadores preclínicos de la enfermedad.

**Materiales y métodos.** En este estudio se incluyeron 36 portadores asintomáticos de la mutación SCA2 y 36 controles sanos, pareados por sexo y edad. Se excluyeron aquellos individuos con manifestaciones neurológicas, sistémicas y bajo tratamiento medicamentoso que pudiesen interferir con el

sueño o con los resultados polisomnográficos. Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética y fue realizado en concordancia con la Declaración de Helsinki. Cada sujeto dio su consentimiento informado, por escrito, para participar en el estudio.

Todos los individuos incluidos fueron sometidos a un examen neurológico estándar y a la evaluación de la función cerebelosa mediante la escala para la estimación y cuantificación de la ataxia (SARA, del inglés, *Scale for the assessment and rating of ataxia*)<sup>(3)</sup>. La calidad subjetiva del sueño fue evaluada a través Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI, del inglés *Pittsburgh Sleep Quality Index*)<sup>(4)</sup>, mientras que la Escala de Somnolencia de Epworth se aplicó para evaluar la somnolencia diurna<sup>(5)</sup>. Además, se entrevistaron a los sujetos y/o sus compañeros de cama, en busca de signos para el diagnóstico de trastorno conductual del sueño REM, síndrome de piernas inquietas y contracturas musculares dolorosas.

El registro video-polisomnográfico se realizó por dos noches consecutivas, usando un montaje estándar que incluyó: registro electroencefalográfico; electroculografía, electrocardiografía, electromiografía de mentón y de ambos músculos tibial anterior; registro del flujo aéreo nasal, esfuerzo toraco-abdominal y saturación de oxígeno en sangre. Se determinaron las fases de sueño de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales<sup>(6)</sup>.

La comparación de medias de las variables clínicas y polisomnográficas se realizó mediante la prueba *t de Student*. La frecuencia de aparición de las alteraciones del sueño REM, en ambos grupos, se comparó mediante la prueba de  $\chi^2$ , mientras que los análisis de correlación de Pearson se emplearon para determinar los factores que influyen sobre las alteraciones del sueño.

**Resultados y discusión.** El análisis del Índice de Calidad de Sueño mostró un incremento significativo de esta puntuación ( $p=0,002$ ) en el grupo de presintomáticos (media 4,94; D.E 3,11), en comparación con los sujetos controles (media 3,06; D.E 1,45); lo que indica una menor calidad subjetiva del sueño en los portadores asintomáticos. La puntuación de la escala de somnolencia no mostró diferencias entre ambos grupos. Ningún individuo tuvo historia de trastorno conductual del sueño REM o síndrome de piernas inquietas. Un sujeto presintomático (2,79%) reportó bruxismo, mientras que 10 de ellos tenían contracturas musculares dolorosas durante el sueño (27,88%).

Sin embargo, estos parámetros no revelan con objetividad una sintomatología considerable del sueño en estos sujetos, lo que le confirió una importancia especial al análisis video-polisomnográfico.

En comparación con los sujetos controles, los portadores asintomáticos de la mutación SCA2 mostraron una disminución significativa del porcentaje de sueño REM y la densidad de movimientos oculares rápidos (MORs), así como reducción del periodo de sueño (PS), el tiempo total de sueño (TTS) y la eficiencia del sueño. El resto de las variables polisomnográficas fueron normales (Tabla 1).

Diecinueve sujetos presintomáticos (52,8%) tuvieron porcentajes de sueño REM por debajo de los límites normales (15% del PS), mientras que solo 3 controles (8,33%) mostraron porcentajes anormales de esta fase de sueño ( $X^2=16,76$ ;  $p=0,0001$ ). Las alteraciones del sueño REM mostradas por los individuos presintomáticos de la SCA2 son una fuerte evidencia de la disfunción o degeneración temprana de la las neuronas REM-ON en el puente, estructura implicada en la generación de esta fase de sueño <sup>(7)</sup>. Estos resultados concuerdan con las evidencias neuroimagenológicas que indican una disfunción pontina temprana en la SCA2 <sup>(8)</sup>.

**Tabla 1. Variables video-polisomnográficas in sujetos presintomáticos (n=36) comparados con los controles pareados (n=36).**

Variables PSG	Presintomáticos SCA2	Controles sanos	Valor de p
Tiempo total de registro (TTR) (hr)	7.61 ± 0.69	7.89 ± 0.44	0.096
Periodo de Sueño (PS) (hr)	7.13 ± 0.61	7.61 ± 0.44	<b>&lt;0.001</b>
Tiempo total de sueño (TTS) (hr)	6.00 ± 1.02	7.09 ± 0.68	<b>&lt;0.001</b>
Eficiencia de sueño (%)	81.71 ± 9.14	91.19 ± 3.33	<b>&lt;0.001</b>
Índices de microdespertares	13.32 ± 10.18	11.69 ± 9.89	0.119
Latencia al inicio de sueño (min)	14.83 ± 11.81	13.5 ± 8.5	0.603
Latencia al sueño REM (min)	88.73 ± 31.58	82.83 ± 34.43	0.476
Vigilia (%)	12.85 ± 5.91	8.58 ± 7.91	0.127
Fase 1 (%)	8.26 ± 3.99	7.35 ± 4.58	0.371
Fase 2 (%)	46.12 ± 10.09	47.80 ± 8.17	0.444
Fase 3 (%)	5.20 ± 1.90	5.21 ± 1.76	0.981
Fase 4 (%)	10.31 ± 6.32	12.32 ± 6.34	0.186
Sueño REM (%)	13.50 ± 4.86	19.82 ± 4.11	<b>&lt;0.001</b>
Densidad MORs (%)	13.57 ± 6.69	29.66 ± 11.92	<b>&lt;0.001</b>

*Los valores son la media ± D.E; En negrita se presentan las diferencias significativas entre las medias.*

Los análisis de correlación identificaron una notable influencia de la edad sobre el porcentaje de sueño REM en los sujetos presintomáticos ( $r=-0,36$ ;  $p=0,035$ ) y los controles ( $r=-0,37$ ;  $p=0,033$ ); mostrando coeficientes de correlación muy similares, lo que sugiere que, la disminución del sueño REM, dependiente de la edad <sup>(9,10)</sup>, no es una causa importante de la reducción de esta fase de sueño en los sujetos presintomáticos.

La reducción del porcentaje de sueño REM y la densidad de movimientos oculares rápidos antes del inicio de la ataxia no había sido demostrada antes para ningún otro subtipo de SCA, lo que implica la novedad de este estudio.

**Conclusiones.** Este trabajo indica que la disminución del porcentaje de sueño REM y de la densidad de MORs, son importantes trastornos del sueño que anteceden al inicio de la enfermedad en los portadores asintomáticos de la mutación SCA2. De esta manera, la polisomnografía es una herramienta neurofisiológica sensible para detectar los cambios tempranos asociados a la SCA2 y consecuentemente esta puede ser muy útil para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad desde estadios asintomáticos, lo que adquiere una relevancia fundamental para el desarrollo de opciones terapéuticas futuras, diseñadas para retardar el inicio clínico de la enfermedad.

### **Referencias Bibliográficas.**

1. Lastres-Becker I, Rüb U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia (SCA2). *Cerebellum*. 2008;7:115-124.
2. Tuin I, Voss U, Kang JS, et al. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology*. 2006;67:1966-1972.
3. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006;66:1717-1720.
4. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
5. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545
6. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Research Institute, 1968
7. Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev*. 2001;5:63-77.
8. Inagaki A, Iida A, Matsubara M, Inagaki H. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxia type 2: a study

- of symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur J Neurol* 2005;12:725–728.
9. Vitiello MV, Larsen LH, Moe KE. Age-related sleep change: gender and estrogen effects on the subjective–objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res* 2004;56:503-510.
  10. Eve Van Cauter E, Leproul R, Plat L. Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men *JAMA*. 2000;284:861-868.