

EL FENOTIPO DE ELA ESTÁ INFLUENCIADO POR LA EDAD, EL SEXO Y LA GENÉTICA

Ref.: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008869>

El presente estudio revela que tanto el inicio como la progresión temprana de los síntomas motores y cognitivos, específicos para cada paciente con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), podrían estar determinados por la edad y el sexo y, en cierta medida, por mutaciones en los genes de la ELA.

En su forma clásica, la ELA comienza con la debilidad de zonas localizadas del cuerpo, extendiéndose gradualmente desde esa zona a otras partes. No obstante la enfermedad se manifiesta de manera diferente entre los pacientes, dependiendo del tipo de neuronas motoras afectadas (superiores o inferiores).

En otros pacientes el inicio de la enfermedad está marcado por problemas del habla y la deglución (fenotipo bulbar), o por dificultad para respirar (fenotipo respiratorio). Otros experimentan debilidad en las piernas (fenotipo *flail leg* o forma seudopolineurítica) o brazos (fenotipo *flail arm* o brazos colgantes) como inicio de síntomas.

Del mismo modo, algunos pacientes con ELA nunca experimentaron demencia, mientras que aproximadamente la mitad tiene algún grado de deterioro cognitivo.

Previamente, un grupo de investigadores en Italia demostró que la prevalencia de cada subtipo de la enfermedad es diferente en hombres y mujeres. En este estudio, se han propuesto investigar si factores como la edad, el sexo y las mutaciones genéticas podrían afectar a las manifestaciones motoras y cognitivas observada en los pacientes.

Examinaron datos de 2839 pacientes con ELA, diagnosticados entre 1995 y 2015, y los clasificaron según fenotipos: ELA clásica, bulbar, síndrome *flail leg*, síndrome *flail arm*, PUMN (predominantemente motoneuronas superiores) y respiratoria. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 67 años.

Por otro lado también se evaluaron las habilidades cognitivas de los pacientes y fueron clasificadas como: sin dificultades (cognición normal), deterioro cognitivo ejecutivo, deterioro del comportamiento o demencia frontotemporal (DFT).

Se tenían datos de edad y sexo de los 2839 pacientes, pero solo 1410 fueron analizados para detectar mutaciones (las pruebas comenzaron en 2005) y 763 poseían datos sobre características cognitivas (las pruebas comenzaron en 2007).

Al observar primero si la edad y el sexo influía en los síntomas motores, los investigadores encontraron que los pacientes con fenotipo bulbar se correlacionaba con una edad avanzada ($p < 0.0001$), siendo cuatro veces más probable en personas de 80 a 89 años (el grupo más envejecido) en comparación con las personas entre 20 y 49 años (el grupo más joven). El fenotipo bulbar también afectó en mayor medida a las mujeres que a los hombres a edades más avanzadas ($p < 0.0001$).

El fenotipo de ELA clásica y PUMN se asociaron con una edad más joven ($p = 0.029$): los pacientes de más edad tenían un 44% y un 89% menos de probabilidades de padecer dichas formas de la enfermedad que los pacientes más jóvenes, respectivamente. Se encontró una asociación similar para el fenotipo *flail arm*.

Los hombres eran más propensos a tener el fenotipo *flail arm* o fenotipo respiratorio, y su probabilidad de desarrollar el fenotipo *flail leg* aumentaba con la edad.

Entre los datos genéticos, los investigadores descubrieron que las expansiones del gen C9orf72 aumentaban al doble la probabilidad de padecer fenotipo bulbar ($p < 0.0001$), pero disminuyeron la probabilidad del fenotipo PUMN (en un 67%) ($p = 0.041$) y del fenotipo *flail leg*. Las mutaciones de SOD1 disminuyeron la frecuencia de características bulbares en 3.5 veces ($p < 0.0001$), pero aumentaron la frecuencia de fenotipo *flail leg* ($p < 0.0001$) en la misma medida.

Las mutaciones TARDBP aumentaron la probabilidad de PUMN en 2.7 veces, mientras que las mutaciones FUS no estaban relacionadas con ningún subtipo de enfermedad.

A excepción de los problemas de comportamiento, el resto de déficits cognitivos guardaba alguna relación con el sexo, la edad, las mutaciones genéticas o el subtipo de enfermedad. Por ejemplo, la demencia frontotemporal se determinó principalmente por la presencia de expansiones C9orf72 ($p < 0.0001$), aunque también era más probable entre mujeres mayores con características bulbares ($p = 0.008$).

Los problemas cognitivos se observaron con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad ($p = 0.008$), y una combinación de problemas cognitivos y de comportamiento se observó con mayor frecuencia en pacientes con PUMN ($p = 0.014$).

Estos datos sugieren que los síntomas motores y cognitivos de la ELA no se desarrollan de manera aleatoria, sino que se asocian con factores demográficos, edad y sexo, así como con factores genéticos.

Los investigadores concluyeron que el inicio y la progresión temprana de las manifestaciones motoras y cognitivas de la ELA están fuertemente determinadas por al menos dos factores demográficos: edad y sexo, y en cierta medida, también por variaciones genéticas. Así mismo observaron una fuerte interrelación entre los fenotipos motores y cognitivos

Identificar los factores que regulan las manifestaciones de ELA podría ayudar a reclasificar a los pacientes en subgrupos según su similitud, lo que sugiere que los pacientes dentro de un "subgrupo significativo" podrían responder de manera similar a tratamientos personalizados.