

*INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA.
UNIVERSIDAD MÉDICA “MARIANA GRAJALES COELLO”.
DEPARTAMENTO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA.
CLÍNICA CUBANA PARA LA INVESTIGACIÓN Y REHABILITACIÓN DE LAS
ATAXIAS HEREDITARIAS “CARLOS J FINLAY”.*

*ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 2. RELACIÓN ENTRE LAS
CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS DE NERVIOS
CRANEALES, LA MORFOLOGÍA FACIAL Y LA EXPANSIÓN
POLIGLUTAMÍNICA.*

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

DRA. JACQUELINE MEDRANO MONTERO

Holguín

2009

*INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA.
UNIVERSIDAD MÉDICA “MARIANA GRAJALES COELLO”.
DEPARTAMENTO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA.
CLÍNICA CUBANA PARA LA INVESTIGACIÓN Y REHABILITACIÓN DE LAS
ATAXIAS HEREDITARIAS “CARLOS J FINLAY”.*

*ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 2. RELACIÓN ENTRE
LAS CARACTERÍSTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS DE NERVIOS
CRANEALES, LA MORFOLOGÍA FACIAL Y LA EXPANSIÓN
POLIGLUTAMÍNICA.*

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dra. Jacqueline Medrano Montero

Tutor: Dr. C. Luis C. Velázquez Pérez

Holguín

2009

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Dr. C. Luis Velázquez Pérez, por su ayuda y dedicación.

Al colectivo del Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias y especialmente a la Lic. Nalia Canales Ochoa. A mis compañeros de trabajo y amigos: por sus opiniones valiosas, el estímulo de su participación y sus enseñanzas de cada día.

A mi padre Ernesto Medrano Ojeda, médico: por su ejemplo y guía. A mi madre Elsa M. Montero Morales: por su constancia, su ayuda, su apoyo incondicional. A mis hermanos por su estímulo. A mi esposo: por estar siempre conmigo.

A todos muchas gracias:

La autora.

DEDICATORIA

DEDICATORIA

A mis hijos: Pedrito y Juan Manuel, por ser el motor impulsor de todos mis actos.

A mis padres, por su apoyo incondicional.

A mi esposo, por su amor y su ayuda.

SÍNTESIS

Síntesis

Se realizó un estudio longitudinal descriptivo prospectivo no experimental en 90 enfermos y 42 portadores asintomáticos de Ataxia SCA2 seleccionado mediante muestreo deliberado a los que se les practicaron examen clínico, estudios de conducción nerviosa periférica de nervios facial, hipogloso, accesorio, reflejo T mentoneano y de parpadeo, PEATC y examen morfométrico facial con el objetivo de caracterizar electrofisiológicamente, porciones periféricas y centrales de algunos nervios craneales en enfermos y descendientes presintomáticos de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, así como describir los cambios morfológicos de la fascies y evaluar la relación entre las variables neurofisiológicas y faciales entre si y de estas con el SCORE, tiempo de evolución, edad de inicio y el tamaño de la expansión poliglutamínica.

El patrón electrofisiológico de los enfermos y descendientes presintomáticos se define por una lesión mielínica de los nervios hipogloso, accesorio y facial y axonomielínica del trigémino, que sugieren una lesión polineuronal del puente, la que se incrementa en el segundo estudio evolutivo (al año de evolución). Los PEATC evidencian una dispersión temporal de los potenciales en su paso a través del tronco cerebral, debido a una lesión intraxial de la protuberancia. En los presintomáticos existe también lesión axonomielínica a nivel intraxial del tallo cerebral. Las principales alteraciones de la morfología facial fueron la atrofia de los músculos periorbitarios, periorales y maseterinos en

correspondencia con el grado de alteración observado en los estudios de conducción nerviosa.

Esta investigación constituye un aporte al conocimiento de la enfermedad y se sugiere su aplicación para la evaluación de la neurorehabilitación y de cualquier terapia experimental en este tipo de enfermo

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO

1	<i>INTRODUCCIÓN</i>	1
2	<i>NOVEDAD CIENTÍFICA E IMPORTANCIA TEÓRICA Y PRÁCTICA</i>	5
3	<i>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</i>	7
3.1	Antecedentes históricos de las ataxias	7
3.2	Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 en Cuba	8
3.3	Epidemiología	11
3.4	Principales características genotípicas y fenotípicas de la SCA2	11
3.4.1	Biología molecular	11
3.4.2	Caracterización clínica	13
3.4.3	Evaluación del Sistema Nervioso Somática	14
3.4.4	Estudio del Sistema Nervioso Autónomo	14
3.4.5	Estrés oxidativo GST y sistema antioxidante del glutatión. Oligoelementos en suero y LCR	15
3.4.6	Neuropatología	16
3.5	Estudios neurofisiológico para la evaluación funcional del tallo cerebral. Su importancia.	17
3.5.1	Potenciales evocados de Tallo cerebral	19
3.5.2	Reflejo de parpadeo	20
3.5.3	Reflejo T mentoniano	22
3.5.4	Estudios de conducción de nervios craneales	23
3.6	Mediciones faciales (Fotografías)	24
4	<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	26
4.1	Diseño del estudio	26
4.2		26
4.2.1	Estudio transversal de enfermos, presintomáticos y controles	26
4.2.2	Estudio longitudinal	27
4.3	Estudios realizados	28
4.3.1	Evaluación clínica	28
4.3.2	Estudios de conducción nerviosa periférica de nervios craneales	28
4.3.3	Reflejo de parpadeo	29
4.3.4	Reflejo T mentoniano	30
4.3.5	Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC)	30
4.3.6	Estudio cuantitativo de la fascies	31
4.4	Operacionalización de las variables	33
	Variables generales	36
4.5	Análisis estadístico	36
5	<i>RESULTADOS</i>	38
5.1	Estudio transversal de los enfermos y presintomáticos de SCA2	38
5.1.1	Características genotípicas y fenotípicas de los sujetos estudiados	38
5.1.2	Estudios de conducción de los nervios facial, accesorio e hipogloso	38

5.1.3	Reflejo T mentoniano y de parpadeo	39
5.1.4	PEACT	40
5.1.5	Examen facial	42
5.1.6	Análisis discriminante entre sanos, presintomáticos y enfermos	44
5.1.7	Evaluación de la correlación entre variables en enfermos y presintomáticos	45
5.2	Estudio longitudinal	49
5.2.1	Alteraciones de la conducción nerviosa de los nervios craneales	49
5.2.2	Alteraciones del reflejo de parpadeo y reflejo T mentoniano	51
6	<i>DISCUSIÓN</i>	55
6.1	Estudio transversal de los enfermos y presintomáticos de SCA2	55
6.1.1	Estudios de conducción nerviosa periférica de nervios craneales	55
6.1.2	Reflejo T mentoniano y de parpadeo	60
6.1.3	PEACT y alteraciones de la vía auditiva en el tronco cerebral	64
6.1.4	Examen facial	67
6.1.5	Análisis discriminante entre sanos, presintomáticos y enfermos	70
6.1.6	Correlación entre variables en enfermos y presintomáticos	72
6.2	Estudio longitudinal	76
6.2.1	Conducción nerviosa de los nervios craneales	76
6.2.2	Reflejo de parpadeo y T mentoniano	77
7	<i>CONCLUSIONES</i>	81
8	<i>RECOMENDACIONES</i>	83
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEL AUTOR	84
10	<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	85
11	<i>ANEXOS</i>	111

Glosario de Términos

SNC: Sistema Nervioso Central
SNP: Sistema Nervioso Periférico
SNA: Sistema Nervioso Autónomo
SCA2: (Spinocerebellar Ataxia type 2) Ataxia Espinocerebelosa tipo 2
EROs: Especies reactivas de oxígeno
GST: Glutation S transferasa
GSH: Glutation reducido
LCR: Líquido cefalorraquídeo
MDA: Malonil-Di-Aldehido
CAG: (tripleto de nucleótidos) Citosina- Adenina- Guanina
PEATC: Potencial Evocado Auditivo de Tallo Cerebral
PESS: Potencial Evocado Somatosensorial
PEV: Potencial Evocado Visual
DE: Desviación Estandar
VSM: Velocidad sacádica máxima
EMG: Electromiografía
ENG: Electroneurografía
EEG: Electroencefalografía o electroencefalograma
H: nervio Hipogloso
F: nervio Facial
A: nervio Accesorio
Lat: Latencia
Dur: Duración
Amp: Amplitud
Ipsi: Ipsilateral = del mismo lado
Contra: Contralateral = del lado contrario
Ment: mentoniano
PMS-pto+dMI: distancia desde el Plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla izquierda
PMS-CLDer: distancia desde el Plano medio sagital a la comisura labial derecha
PF-CLIZq: distancia desde el Plano de Francfort a la comisura labial izquierda
PF-CLDer: distancia desde el Plano de Francfort a la comisura labia derecha
PS-CLDer: distancia desde el Plano de Simon a la comisura labia derecha
PI-pto+dPI: distancia desde el Plano de Izard al punto más deprimido del párpado inferior

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El término Ataxia, define un trastorno de la coordinación de los movimientos, que se produce debido a lesión del cerebelo o de sus vías aferentes y eferentes, la médula espinal y/o el tallo cerebral. ⁽¹⁻⁶⁾ Estas se pueden clasificar según su etiología en adquiridas (causas vasculares, expansivas, traumáticas, infecciosas, tóxicas, metabólicas, etc), hereditarias (autosómicas dominantes, recesivas, etc.) ⁽⁷⁻¹¹⁾ y esporádicas.

El desarrollo de las investigaciones sobre el genoma humano, amplió el conocimiento de las Ataxias Espinocerebelosas, de las que se han descrito 30 formas moleculares; ⁽¹²⁻¹⁸⁾ donde el tipo 2 es la forma predominante en nuestra provincia, y exhibe la tasa de prevalencia nacional e internacional más elevada, con 43 casos por cada 100 mil habitantes.

Se caracteriza clínicamente por un síndrome cerebeloso asociado a trastornos de los reflejos osteotendinosos, y movimientos oculares sacádicos enlentecidos. La gran variabilidad en la edad de inicio y en la expresión clínica de la SCA2 ⁽¹⁹⁾, depende en un 60% de las características estructurales del gen y en específico de la frecuencia de repeticiones del trinucleótico CAG; con un debut a edades más tempranas y evolución más desfavorable en sujetos que tienen mayores repeticiones de CAG. El 40% restante de la variabilidad fenotípica, está influida por la existencia de otros genes (modificadores), factores no genéticos endógenos y medioambientales. Hasta el presente solo se ha logrado estudiar la variabilidad fenotípica en sujetos enfermos, por lo que la

evaluación de las estructuras relacionadas con la función del tallo cerebral y su evolución en el tiempo; así como la influencia de la mutación sobre estas, constituyen campos abiertos a la investigación.

El estudio neurofisiológico de las estructuras relacionadas con la función del tallo cerebral en la SCA2 y en otras enfermedades neurodegenerativas, puede facilitar su reconocimiento y caracterización, como complemento de los hallazgos obtenidos de los estudios clínicos. ⁽²⁰⁾ El uso combinado de diversas técnicas neurofisiológicas, puede dar información relevante de las anomalías funcionales y contribuir al diagnóstico, clasificación y diferenciación de enfermedades con presentación y evolución clínica similar; entre ellos tenemos además de los estudios convencionales de conducción y la electromiografía, las técnicas de análisis del sistema nervioso autónomo, los potenciales evocados, la electro-oculografía y más recientemente, la estimulación cortical magnética; poniéndose también de manifiesto la importancia y notable interés que se deriva del estudio de los reflejos del tronco cerebral. ⁽²⁰⁾

A pesar de haberse caracterizado la conducción de nervios espinales, aún no se dispone de un estudio similar en nervios craneales; estos complementan el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos neurodegenerativos de la mutación sobre las estructuras del tronco cerebral y constituye el primer reporte de estudios de conducción de nervios craneales en enfermos y descendientes asintomáticos en sujetos con la expansión poliglutamínica.

Otra de las manifestaciones fenotípicas cardinales que identifican tempranamente a la SCA2 es la llamada “fascies de asombro” ⁽⁷⁾, caracterizada por pérdida de la grasa peri orbitaria, exageración de la hendidura palpebral, atrofia de los músculos faciales, y

pronunciamiento de los relieves óseos. Para cuantificar estas alteraciones y conseguir una evaluación facial más objetiva, pueden realizarse estudios métricos, que permiten identificar la aparición temprana de anomalías de la fascie en los descendientes asintomáticos de la mutación SCA2 y en los enfermos, que constituyen marcadores fenotípicos, fácilmente identificables.

Al considerar el aspecto relacionado con la política científica, el estudio neurofisiológico de esta enfermedad constituye parte de un problema de nuestro Ministerio en el lineamiento "Introducción de nuevos métodos, medios diagnósticos y terapéuticos", en el tema "Nuevas tecnologías de Salud" o procedimientos de análisis de señales bioeléctricas en el diagnóstico médico.

Nuestra hipótesis de trabajo se basó en los siguientes elementos:

Las alteraciones fisiopatológicas del tallo cerebral y los nervios craneales en la SCA2, se establecen desde estadios pre clínicos, se intensifican con la evolución de la enfermedad y pueden ser cuantificados a través de los estudios de conducción nerviosa y la evaluación de la morfología facial, siendo influenciado por el tamaño de la expansión poliglutamínica.

Con la realización de este estudio nos propusimos los siguientes objetivos:

General:

Caracterizar electrofisiológicamente, porciones periféricas y centrales de algunos nervios craneales en enfermos y presintomáticos de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 y su relación con la morfología facial y el tamaño de la expansión poliglutamínica.

Específicos

Determinar las alteraciones de la conducción nerviosa de nervios craneales, el reflejo de parpadeo, T mentoniano y los PEATC en enfermos y en descendientes presintomáticos de SCA2.

1. Describir las alteraciones de la morfología facial en enfermos y descendientes presintomáticos de SCA2.
2. Evaluar los cambios funcionales evolutivos de estos estudios electrofisiológicos en los enfermos de SCA2 en el período de 1 año.
3. Identificar la posible relación de las variables neurofisiológicas y faciales entre si y con el SCORE, tiempo de evolución, edad de inicio y el tamaño de la expansión poliglutamínica.

***CAPÍTULO 2. NOVEDAD CIENTÍFICA E
IMPORTANCIA TEÓRICA Y PRÁCTICA***

2. NOVEDAD CIENTÍFICA E IMPORTANCIA TEÓRICA Y PRÁCTICA

Las principales limitaciones que existen internacionalmente para el estudio de las Ataxias Hereditarias se basan en la baja prevalencia de esta enfermedad, que conlleva a la existencia de pocos pacientes e introduce una gran variabilidad clínica y genética. Por otro lado, no existen registros ni programas que permitan agrupar a los sujetos presintomáticos, lo que impide la realización de estadios desde etapas pre clínicas. Estas situaciones no existen en Cuba.

La presente investigación constituye el primer estudio que evalúa el comportamiento funcional de los nervios craneales, tanto en sus porciones periféricas como proximales, que se realiza en una enfermedad neurológica hereditaria de inicio tardío, cuyos resultados complementan los conocimientos sobre los mecanismos neurodegenerativos que la Ataxina 2, tiene sobre estas estructuras; además permite demostrar que las alteraciones detectadas en los mismos evolucionan con mayor rapidez si se comparan con las que se producen en nervios espinales (2,5 años).

Nuestra investigación describe alteraciones precoces de la conducción nerviosa en estadios pre clínicos; las que conjuntamente con las alteraciones de la morfología facial, dadas por las alteraciones degenerativas de estructuras nerviosas centrales como el cerebelo y la protuberancia entre otras; pueden constituir un hallazgo de valor para el

diagnóstico precoz de la enfermedad y aportar un procedimiento adicional de evaluación clínica, describiendo los sitios más afectados y el seguimiento evolutivo a través del tiempo. Estos hallazgos refuerzan que las alteraciones a nivel del tallo cerebral y en específico, de la protuberancia, se inician antes de enfermar el sujeto y evidencian que la severidad de estas anormalidades pueden ser similares a las que ocurren en el cerebelo y que ambas estructuras están degenerando posiblemente al unísono, situación que evidencia la gravedad de esta enfermedad.

Un aporte novedoso lo constituye también, la formulación de nuevos biomarcadores del tallo cerebral, útiles para la evaluación de las terapias aplicables a través de ensayos clínicos.

CAPÍTULO 3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1 Antecedentes históricos de las ataxias

Las primeras observaciones acerca de la marcha atáxica fueron realizadas, según Velázquez ^(7,21,22), por Galen en 1821, que sustentó el efecto de la senilidad y el alcoholismo como etiologías desencadenantes, a las que se añadieron posteriormente las enfermedades venéreas, como la sífilis y cita que ^(7,21), Flourens (1824 y 1828) y en 1853 Romberg y Todd plantearon la hipótesis de que las lesiones de la médula espinal, más que las del cerebelo, constituían la base de los trastornos de la marcha. Con el desarrollo de la neuroanatomía y la fisiología, la atención médica y científica centró su atención en la ataxia locomotora.

Nicolas Friedreich describió, por primera vez en 1863, una forma de ataxia familiar progresiva en habitantes de los pueblos de la región de Heidelberg, Alemania. Esta se caracterizó por un patrón de herencia autosómica recesiva, edad de inicio temprana (aproximadamente a los 10,5 años) y manifestaciones de un síndrome cerebeloso, cordonal posterior y piramidal, asociado a una miocardiopatía y alteraciones músculo esqueléticas. ⁽⁷⁾

En décadas posteriores se publicaron otras descripciones de familias con ataxia cerebelosa de aparición en la vida adulta. ^(21,22) Estos fueron agrupados en 1893 por Pierre Marie bajo el término de Ataxia Hereditaria tipo Pierre Marie, que se distinguían de la de Friedreich por su modo de herencia autosómico dominante y edad de comienzo tardía,

además de la presencia de una degeneración acentuada del cerebelo, ⁽⁷⁾ con un cuadro clínico predominante de un síndrome cerebeloso.

Entre 1992 y 1994 se identificó la posición del gen y la mutación responsable de esta enfermedad conocida como enfermedad de Machado Joseph o SCA3 cuya prevalencia es de 1 en 140 habitantes ^(7,21,22) y en 1996, se publicó el lugar exacto del gen productor de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, y el tipo de mutación genética, consistente en una expansión del trinucleótico CAG. ⁽²³⁻²⁵⁾

Para el diagnóstico de estas enfermedades son utilizados diferentes métodos entre los que podemos mencionar las técnicas de PCR, ⁽²⁶⁻³⁴⁾ la resonancia magnético nuclear, (RMN) ^(34,35) la tomografía axial computarizada (TAC), los estudios neurofisiológicos para la exploración, tanto del sistema nervioso central como periférico.

La aplicación ulterior de técnicas de genética molecular, permitió el descubrimiento de las mutaciones dinámicas que revolucionaron el concepto existente y abrieron las expectativas de posibles investigaciones sobre terapia génica, células madres, genes modificadores, así como la identificación de posibles dianas de intervención o marcadores clínicos, electrofisiológicos, bioquímicos y otros para la evaluación del efecto de las terapias que surjan para estas afecciones.

3.2 Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 en Cuba

En nuestro país los primeros reportes acerca del incremento de estas afecciones fueron realizados por Estrada, al observar que la mayoría de los pacientes atendidos con ataxias hereditarias provenían de la región oriental del país. ⁽⁷⁾

Velázquez ^(7,21) refiere que en 1970 Vallés estudió descriptivamente 72 familias con un total de 11505 miembros, de ellas 64 familias pertenecientes a la antigua provincia de

Oriente Norte y que en 1990, Orozco et al describieron las características clínicas como una ataxia de la marcha, disimetría, disartria y adiadococinesia; ^(7,21,22) con edad de inicio promedio de 31,7 años (\pm 2-65 años). Estrada ⁽³⁶⁾ describió las alteraciones anatomopatológicas de esta enfermedad.

En 1993 Gispert et al ⁽³⁷⁾ identificaron el sitio cromosómico donde se localiza el gen productor de esta enfermedad. El mismo fue mapeado en el intervalo comprendido entre PLA2 y D12S58 sobre el cromosoma 12q23-24.1. A esta forma de ataxia se le dio la designación molecular de Ataxia Espinocerebelosa 2 (SCA2, del inglés *Spinocerebellar Ataxia type 2*) y le fue atribuido un lugar en la clasificación de las ataxias hereditarias en el Handbook of Clinical Neurology: Punto G 11.51: dominant ataxia Cuban type with imbalance, slow eye movements and decreased reflexes. OPCA 12th chromosome ^(18,38,39)

A partir de 1998, surge una nueva etapa en el proyecto de investigación de las ataxias hereditarias en Cuba, caracterizado por el redimensionamiento del proceso investigativo y de abordaje asistencial multidisciplinario como resultado del primer estudio neuroepidemiológico que inicialmente abarcó a la totalidad de los enfermos y descendientes en riesgo de la provincia de Holguín, la creación de un Centro especializado para la Neurorrehabilitación y la Investigación de las Ataxias Hereditarias en Cuba, la instauración de programas de Diagnóstico Prenatal, Presintomático y Neurorrehabilitación Multifactorial de la SCA2.

Como resultado, se logró la caracterización neurofisiológica somática y autonómica de la SCA2, la identificación de factores modificadores en la edad de inicio y el curso evolutivo, la existencia y caracterización de un gen modificador (gen de la SCA6), o el

efecto del estrés oxidativo y algunos oligoelementos, así como el desarrollo de un modelo celular y de animal transgénico.

Nuevas investigaciones abordan las alteraciones presintomáticas de la enfermedad ^(7,21,40) facilitando criterios clínicos de clasificación de la enfermedad por etapas, la descripción de marcadores endofenotípicos, tales como el enlentecimiento de la velocidad sacádica (movimiento ocular de sacudida) horizontal, característico en los pacientes con SCA2 Holguinera y su relación o utilidad en la determinación de la toxicidad de la poliglutamina para evaluar la progresión del cuadro clínico. ^(41,42)

Las alteraciones observadas en los PEATC de pacientes con SCA2, aunque inespecíficas, brindan información sobre el aumento de la dispersión temporal de la conducción nerviosa en su trayecto intraxial a nivel del tronco cerebral, con lesión axonomielínica, consistente en poca replicabilidad y morfología inestable, con latencias absolutas e interpicos normales. ⁽⁷⁾

Las primeras manifestaciones desde el punto de vista neurofisiológico observadas en nuestros enfermos son la caída de la amplitud sensitiva del nervio mediano y la prolongación de las latencias de los componentes N20, P40, N13-N20 y L1-P40, siendo además las variables que más contribuyeron a establecer las diferencias entre los sujetos enfermos y el grupo control. ⁽⁷⁾

También se detectaron alteraciones olfatorias en cuanto a la capacidad de identificación o detección de aromas, así como en la discriminación de olores (Horchata y Cajeta) ⁽⁴³⁾

3.3 Epidemiología

En la región Oriental de la isla, específicamente en la provincia de Holguín se concentra el 70% de los enfermos con ataxia espinocerebelosa para una prevalencia de 43 por 100 mil habitantes, con afectación en orden decreciente de los municipios de Báguanos, Cacocum, Holguín, Urbanos Noris y Mayarí ^(7,21,22,40). Para el primero se registra una tasa de prevalencia de $141,66 \times 10^5$ con predominio en la población rural del sexo femenino en edades de 30 a 39 años. Anualmente nacen 22 niños portadores del gen, enferman 35 nuevos casos y fallecen 15 enfermos. ^(19,21,22,40,44).

Para los familiares con riesgo de enfermar la prevalencia provincial observada resultó de $159,33 \times 10^5$ y la afectación predominante, en el municipio de Cacocum seguido por el de Báguanos. La edad de inicio de la enfermedad disminuyó de generación a generación como consecuencia del fenómeno de anticipación genética. ^(7,21,22,40)

3.4 Principales características genotípicas y fenotípicas de la SCA2

3.4.1 Biología molecular

La SCA2 es provocada por una mutación a en el extremo 5' del gen que se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q 23-24.1), ⁽⁴⁵⁻⁵⁰⁾ estructuralmente formado por 25 exones ^(19,21,22) dentro de una secuencia génica de 130 Kb y da lugar a una proteína de peso molecular de 140 kD conocida como Ataxina 2 de función desconocida hasta el presente y que contiene 1312 aminoácidos y dos sitios de unión al RNA (Sm1 y Sm2) y un sitio de reconocimiento de la caspasa 3.

La forma más común es la tipo salvaje que contiene 22 repeticiones de glutaminas flanqueado por una región con dominios ricos en serina y prolina, en tanto que en el ratón, la ataxina 2 posee únicamente una glutamina en el sitio del tractus de polyQ

humana, sugiriendo que en condiciones funcionales normales, la actividad de la ataxina 2 reside en la región que flanquea las repeticiones de CAG.

Los individuos no afectados por SCA2 tienen al menos 31 repeticiones, a diferencia de los enfermos o portadores que presentan longitudes de 32 o más repeticiones de CAG. Además, se ha observado que en presencia de mayor número de repeticiones, el debut ocurre en etapas más tempranas de la vida y las manifestaciones de la enfermedad resultan más severas.

Existen 4 tipos de Ataxina 2, la tipo I que es la forma completa, la II que contiene 70 aminoácidos menos que la completa y carece del exón 10, la III (Ratones) carece de los exones 10 y 11 mientras que la tipo IV carece del exón 21. La secuencia de repeticiones CAG se traduce a tramos de poliglutamina (poliQ). Los estudios inmunohistoquímicos demostraron que la Ataxina 2 tiene una localización citoplasmática en el cerebro normal y que se expresa en las células de Purkinje y en grupos específicos de neuronas corticales y del tallo cerebral. Las inclusiones intranucleares ubiquitinadas se detectaron sólo en el 1 al 2 % de las neuronas pontinas de pacientes con SCA2, pero no en las células de Purkinje, las cuales son el sitio blanco de la neurodegeneración en la SCA2 ^(42,44-48).

Santos et al ⁽⁵⁰⁾ observaron en sujetos sanos con alelos normales repeticiones del trinucleótido CAG del orden de 13 a 30, mientras que en los enfermos estas oscilaban entre 32 a 79 repeticiones demostrando una correlación inversa entre el tamaño de la expansión del trinucleótido y la edad de debut de la enfermedad.

El alelo normal más frecuentemente observado para el gen SCA2 contiene 22 unidades de CAG/CAA, y presenta la secuencia $(CAG)_8CAA(CAG)_4CAA(CAG)_8$ ^(28,37) que

coincide con el hallazgo habitual (84%), mientras que el alelo patológico más pequeño relacionado con la enfermedad es 32 CAG y el más extenso es 79 CAG.

3.4.2 Caracterización clínica

La edad de inicio oscila entre 4 y 73 años (media de 31,4) y el síntoma inicial detectado con más frecuencia resultó la dificultad para la marcha (94,28 %), la dificultad para hablar y la incoordinación de los movimientos en los miembros se presentó en el 5,72 % (18,21,22,31-39), que coinciden en orden decreciente, durante el periodo de estado con los que se señalan a continuación:

Ataxia de la marcha (100%)

Disartria cerebelosa, dismetría (98,57%)

Adiadococinesia (97,14%)

Enlentecimiento de los movimientos sacádicos y oculares limitados (84,28%)

Hipotonía (62,8%)

Temblor de acción en miembros (58,57%)

Contracturas musculares dolorosas (57,14%)

Menos frecuentemente observamos: signo de Romberg (41,42%), apalestesia de miembros inferiores (30%), hipo e hiperreflexia osteotendinosa (11,4%) con clonus (10%) y signo de Babinski y trastornos de la sensibilidad superficial (5,71%). (7,18,36,37,41,50-56)

Como complemento de los estudios clínicos se diseñaron métodos cuantitativos que permitieron evaluar los trastornos de la coordinación de forma objetiva. (7) Se observaron alteraciones de las funciones orofaciales (21,22) en el lenguaje, la deglución, la respuesta de los reflejos palpebral y maseterinos (inervados por los nervios trigémino y facial) que

a nuestro criterio, se corresponden con el tipo de lesión, estadio evolutivo de la enfermedad y el grado de degeneración neuronal observado a nivel del puente, oliva bulbar, células de Purkinje del cerebelo, entre otras estructuras. ^(7,18,50-55) mientras que en otros casos de pacientes con ataxias hereditarias se comprobó compromiso funcional del orbicular de los labios, el masetero y el del velo del paladar. ^(22,38,57)

3.4.3 Evaluación del Sistema Nervioso Somático

Las alteraciones electrofisiológicas que caracterizan a la SCA2 son la disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos, PESS con alteraciones en la morfología y la replicabilidad, así como prolongación de la latencia del componente P40 y PEATC poco replicables. ^(7,22,41) Con la aparición de los primeros síntomas y signos de la enfermedad estas anormalidades se incrementan progresivamente, en la medida que la enfermedad evoluciona añadiéndose otros cambios, como la caída de la amplitud de los potenciales motores, en sujetos con evolución de 10 o más años.

Las estructuras del sistema nervioso que primeramente se afectan, según los resultados electrofisiológicos, son los nervios periféricos y ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal seguidos por las vías somestésicas a nivel intraxial, para finalmente afectarse los tractos motores, conservándose la vía visual. La naturaleza de la lesión inicial es de tipo axonal y axonomielínica a nivel de las vías sensoriales intramedulares o más difusamente a lo largo del tronco cerebral relacionada fundamentalmente con el tiempo de evolución de la enfermedad.

3.4.4 Estudio del Sistema Nervioso Autónomo

Las funciones automáticas (vegetativas) del organismo, fundamentalmente las de tipo visceral, secretor glandular exocrino, vasomotoras y otras de las que depende la

supervivencia del organismo (regulación del ritmo sueño-vigilia, de la temperatura corporal, del apetito-saciedad, de la conservación del peso corporal, de la ingestión y manejo corporal de los líquidos) son dependientes del SNA, con una porción central reguladora relacionada con el sistema endocrino (hipotálamo) e influencia por la corteza cerebral y cerebelosa y sus vías eferentes con sinapsis en la segunda neurona (asta intermediolateral de la médula espinal) de donde abandonan la médula por la raíz anterior (22,59-76).

Sánchez et al ⁽⁷⁷⁾ reportaron la existencia de alteraciones disautonómicas periféricas y centrales, en pacientes SCA2 a predominio de las funciones vasomotoras y de la regulación del apetito y peso corporal revelando, por medio de la intervalometría RR; un estado de hiperactividad simpática sostenida que se incrementa a medida que evoluciona la enfermedad.

3.4.5 Estrés oxidativo, GST y sistema antioxidante del glutation. Oligoelementos en suero y LCR

El estrés oxidativo constituye un proceso bioquímico en el que existe aumento en la velocidad de generación de especies reactivas del oxígeno y disminución de los sistemas de defensa, lo que podría resultar en la apoptosis ⁽⁷⁸⁻⁸⁴⁾ producto del daño severo producido sobre importantes componentes celulares.

Particularmente en la SCA2 cubana, se ha observado hipoactividad de enzimas como la GST, que conjuga moléculas de GSH con una amplia variedad de compuestos electrofílicos exógenos o endógenos convirtiéndolos a productos hidrosolubles y más fácilmente excretables, ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾ así como un incremento de los niveles de malonil-dialdehído (MDA), reflejando la existencia de daño oxidativo celular. Estas alteraciones

muestran una estrecha correlación con el número de repeticiones de CAG y el tiempo de evolución de la enfermedad, pudiendo constituir por tanto un agente modulador del fenotipo clínico de la enfermedad.

La utilidad práctica de estos resultados radica en que posibilita la evaluación del curso de la enfermedad y la valoración de alternativas terapéuticas por medio de un marcador bioquímico detectable en un fluido periférico. Tal es el caso de la concentración de oligoelementos como el Zn, que interviene en más de 100 reacciones químicas a nivel cerebral, si bien su papel no ha sido del todo dilucidado, ni la totalidad de los mecanismos moleculares en los que actúa ⁽⁸⁹⁻⁹⁹⁾. La disminución de los niveles de Zn y Fe en el suero y LCR de los pacientes, representa una evidencia indirecta de la relación de estos metales con la patología que nos ocupa, al igual a lo que ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, donde recientemente se ha relacionado con fenómenos la plasticidad neuronal. ⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾

3.4.6 Neuropatología

Las alteraciones morfofuncionales en la SCA2 se localizan a diferentes niveles del SNC ^(38,51-54,104).

- A nivel del cerebelo se observa reducción del volumen y peso global, pérdida de volumen, y de las células de Purkinje, principalmente a nivel de la corteza del paleo y neocerebelo, con reducción del árbol dendrítico en zonas distales así como formaciones en forma de torpedo y pobre densidad en las fibras de los pedúnculos cerebelosos medios e inferiores.
- En el tronco cerebral se observa disminución del volumen y del peso con pérdida de las fibras pontinas que forman el pedúnculo cerebeloso medio, marcada disminución

de las neuronas de la oliva inferior con un promedio del 83 %, reducción de las fibras olivocerebelosas, así como disminución importante de las neuronas pontinas. En el mesencéfalo el principal hallazgo fue la disminución de las neuronas de la sustancia nigra con más de un 70 % de reducción), en el locus coeruleus se encontró en algunos casos pérdida de las neuronas.

- En la médula espinal, desmielinización severa de los cordones posteriores y moderada en los haces espinocerebelosos dorsales, disminución de las motoneuronas del asta anterior y de las columnas de Clarke, desmielinización parcial de las raíces anteriores y posteriores. En ganglios dorsales se observó una disminución moderada de las neuronas sensitivas y desmielinización de las fibras intraganglionares.

Los hallazgos detectados permitieron distinguir a esta población del grupo de pacientes atáxicos dominante, de las Islas Azores de origen español, pero en la que no existía lesión del núcleo olivar inferior ni signos piramidales y extrapiramidales, a diferencia de la forma encontrada en Holguín. Esta homogeneidad de las familias cubanas, junto con el origen geográfico común era sugestiva de un efecto fundador. ^(7,21,22,38) Recientes estudios hablan de la afectación de estructuras aferentes importantes como los diferentes núcleos de relevo de la vía dorsal lemniscal de la médula espinal y tálamo ^(7,21).

3.5 Estudios neurofisiológico para la evaluación funcional del tallo cerebral. Su importancia.

El concepto de electromiografía clínica, es frecuentemente utilizado de forma inexacta en la práctica clínica diaria, puesto que en ella se incluye no sólo el estudio del patrón de

actividad eléctrica muscular (EMG) sino también el generado en las estructuras del sistema nervioso periférico (electroneurografía ENG).⁽¹⁰⁵⁾

Gracias a los estudios neurofisiológicos podemos identificar cambios específicos en la actividad eléctrica como resultado de un proceso patológico y es posible obtener información sobre la localización, especificidad y dinámica de un proceso patológico o enfermedad neuromuscular.^(7,38,51) Para ello, es necesario que la anamnesis y los resultados del examen físico sean obtenidos por el propio investigador que se valdrá de los procedimientos de EMG y ENG, que además debe poseer plenos conocimientos de Anatomía y Fisiología, dominar las mediciones, alcance y limitaciones de los diferentes procedimientos neurofisiológicos y que la interpretación de los resultados se realice siempre en relación con el contexto clínico,⁽¹⁰⁵⁾ de forma que se garantice la replicabilidad y confiabilidad en el tiempo y entre los propios investigadores, para lo cual es necesario en un inicio, un riguroso proceso de estandarización de los procedimientos de adquisición de las señales.⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾

En la SCA2 las estructuras que más se afectan son el cerebelo y el tallo cerebral, por lo que su estudio con técnicas electrofisiológicas, como los estudios de Potenciales Evocados, en sus modalidades auditivas, somatosensoriales y visuales, además de los estudios de velocidad de conducción, resultan de notable interés e importancia y pueden aportar indicios que permitan avanzar en el conocimiento del cerebro humano normal y patológico^(20,108)

El tallo cerebral como parte del sistema nervioso, aunque pequeño en tamaño, es decisivo para varias funciones nerviosas siendo, estación central de conexión entre los hemisferios cerebrales, el cerebelo y la médula espinal. Es desde él, donde se regulan

múltiples mecanismos vitales, como el sistema nervioso autónomo, la respiración o el estado de alerta y se determina la existencia de diversos sistemas reflejos; entre ellos cabe destacar el reflejo maseterino, de parpadeo, el de sobresalto o el audioespinal, entre otros.
(21)

3.5.1 Potenciales evocados de Tallo cerebral

Las técnicas de los potenciales evocados comenzaron a desarrollarse en la década del 60 con el surgimiento de los promediadores automatizados, si bien las primeras observaciones de Dawson, según Maugiere,⁽¹⁰⁹⁾ datan de 1947. Posteriormente en 1951 se introdujeron los conceptos iniciales acerca de la aplicación de la promediación, completándose posteriormente, gracias al avance experimentado en la informática y la ingeniería biomédica que permitieron el surgimiento de los promediadores análogo-digitales para captar señales extremadamente pequeñas.

La técnica de los potenciales evocados consiste en el registro de los cambios de voltaje generados en el cerebro, vías sensitivas u órganos receptores tras la presentación de un estímulo breve de cualquier modalidad, adquiriendo gran valor en el terreno clínico al permitir analizar cuantitativamente el estado anatómofuncional del sistema nervioso y sus resultados permiten la interpretación diagnóstica en las afecciones degenerativas espinocerebelosas, tanto autosómicas dominantes como recesivas.

Los potenciales evocados auditivos (PEATC), registran las fluctuaciones de voltaje en el tiempo, generada a diferentes niveles de la vía auditiva (vía del VIII nervio craneal) en respuesta a estímulos sonoros, transitando por los núcleos cocleares, vía lemniscal y mesencéfalo; por lo que, una alteración en las latencias absolutas o en los tiempos de conducción central en éstos, señalarán y posiblemente ayuden a delimitar el sitio de la

disfunción dentro del tallo cerebral. Las principales indicaciones son en la evaluación de:

- Tumores del ángulo pontocerebeloso (meningioma, neurinoma del acústico).
- Esclerosis múltiple.
- Tumores intrínsecos de tallo (glioma pontino, ependimoma del IV ventrículo).
- Diagnóstico de muerte encefálica.
- Coma
- Meningitis (afectación del 8vo par craneal).
- Pesquisaje de pacientes con hipoacusia.
- Reclamos médico- legales, en caso de simuladores.

Los principales componentes de los PEATC son: ⁽¹⁰⁸⁾

Onda I: generada a nivel del nervio auditivo.

Onda II: generada a nivel de núcleos cocleares.

Onda III: generada a nivel de oliva superior.

Onda IV: generada a nivel de lemnisco lateral.

Onda V: generada a nivel de colículo inferior.

Onda VI y VII: generadas a nivel de cuerpo geniculado medial (tálamo).

3.5.2 Reflejo de parpadeo

El reflejo de parpadeo es un reflejo polisináptico que constituye la representación gráfica del reflejo corneal, solo que utilizando un pulso eléctrico para registrar la contracción del músculo orbicular del ojo en forma bilateral simultáneamente, que puede ser registrado con electrodos de superficie ubicados sobre el orbicular de los ojos, mediante la estimulación del nervio supraorbitario. La vía aferente del arco reflejo es aportada por

el trigémino (V par craneal) y la eferente por el facial (VII par), ^(108,110) por lo que su estudio permite valorar la integridad de vías aferentes y eferentes, recordando el paso a nivel de protuberancia y porciones laterales del bulbo con sus circuitos interneuronales. El paciente con ausencia de actividad en tallo cerebral, mostrará, por consiguiente, completa ausencia de respuestas tanto ipsi como contralaterales al estímulo del nervio supraorbitario.

Su autoría resultó muy debatida a inicios del siglo XX. El primer reporte del cierre de los ojos como respuesta a la percusión de la frente según cita Pearce ⁽¹¹⁰⁾, fue realizado por Overend y posteriormente por Mc Carthy, en respuesta a la percusión de la región supraorbital lateral y mejor comprendida su fisiología, después que Kugelber efectuara la primera electroneuromiografía.

En esta, la percusión sobre la glabella, produjo dos respuestas: una temprana, de corta latencia (R1) y una tardía (R2). Respuesta similar fue obtenida posteriormente por estimulación eléctrica del nervio infraorbitario.

El reflejo es útil, pues aporta información valiosa para el estudio del tronco encefálico y determinar la existencia de lesiones de los nervios trigémino y facial. La lesión unilateral del primero, puede manifestarse con ausencia o prolongación de la latencia bilateral; mientras que la lesión unilateral del facial se manifiesta por una caída o ausencia de respuesta del lado afectado. ^(111,112)

Como respuesta normal al estímulo eléctrico sobre el nervio supraorbitario, obtenemos una respuesta R1 ipsilateral (del mismo lado) alrededor de los 10ms, provocada por una conexión oligosináptica ipsilateral, entre el trigémino y el facial a nivel pontino. Luego se produce una respuesta R2 bilateral a los 28-30 ms, tras la activación de otra conexión

polisináptica, bilateral del núcleo espinal del trigémino (a nivel del bulbo) con el núcleo del facial de los dos lados; coincidiendo esta última con el parpadeo visible clínicamente. (19,110)

3.5.3 Reflejo T mentoniano

El reflejo T mentoniano o también conocido como reflejo mandibular, es un reflejo de estiramiento que engloba la función de los músculos masetero y temporal, que están inervados por el V par craneal (nervio trigémino) y es equivalente a los reflejos tendinosos de las extremidades. El estímulo provoca una distensión súbita y brusca de sus receptores (huso neromuscular) originando, a su vez, una brusca, breve elongación y contracción de las fibras musculares.

Tanto la vía aferente, como la eferente provienen del trigémino y la respuesta es una contracción activa de los músculos de la boca (elevadores de la mandíbula) produciendo el cierre de la misma.

Este reflejo se utiliza para explorar la integridad del trigémino, que media el arco reflejo. Por tanto, la ausencia o disminución del mismo, podría indicar la existencia de algún trastorno en el trayecto del nervio.

Como la mayoría de los otros reflejos, la respuesta al estímulo es monosináptica, con una neurona sensitiva en el núcleo mesencefálico, la que envía su prolongación axonal directamente al núcleo motor del trigémino, que se encarga de la inervación del músculo masetero. El núcleo mesencefálico recibe también estímulos bilaterales menores para el control voluntario de la masticación desde la corteza de ambos hemisferios cerebrales.

La hiperactividad del reflejo mandibular ocurre en pacientes ansiosos y en enfermedades que afectan bilateralmente la motoneurona superior, por encima del puente. (Ej:

Enfermedad de la motoneurona).⁽¹¹³⁾

3.5.4 Estudios de conducción de nervios craneales

Los nervios craneales sensitivos, motores o mixtos son doce pares que pueden ser identificados desde la cara ventral del tallo cerebral y transmiten o reciben información de los órganos de los sentidos al cerebro, controlan la actividad muscular o están conectados a glándulas u órganos internos como el corazón y los pulmones.^(114,115)

Su evaluación funcional se obtiene mediante estudios de conducción nerviosa u otras técnicas electrofisiológicas,⁽¹¹⁶⁾ que permiten estudiar la actividad de células aisladas y de grupos celulares subyacentes y cuantificar las alteraciones detectadas en las mismas, lo que permite definir con mayor precisión y sensibilidad la alteración funcional, pudiéndose obtener información adicional de otras estructuras centrales del tronco cerebral tanto motoras como sensitivas.⁽¹⁰⁵⁾

El estudio electrofisiológico de nervios espinales en los enfermos y presintomáticos de SCA2 permitió definir cuatro estadios evolutivos.^(7,21,40) El primero; se caracteriza por una disfunción neuronal pre clínica en los portadores asintomáticos de la mutación SCA2 en estructuras periféricas y centrales del sistema nervioso. El segundo estadio coincide con la aparición de las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se caracteriza, por el incremento de las alteraciones antes mencionadas, así como por la presencia de cambios anormales multisistémicos que incluyen manifestaciones disautonómicas periféricas y centrales. Un tercer estadio evolutivo, se presenta en los enfermos en fases avanzadas de la enfermedad y predomina el bloqueo en la conducción aferente periférica y de vías sensoriales como la auditiva y el sistema dorsal lemniscal, así como un enlentecimiento marcado de la velocidad sacádica máxima para todos los

grados y en algunos pacientes ausencia de movimientos oculares sacádicos. Esta fase evolutiva, es expresión de una severa degeneración en los sistemas aferentes y eferentes periféricos y centrales.

3.6 Mediciones faciales. (Fotografías)

Dentro de las técnicas cuantitativas para el estudio de la fascie se describen métodos morfométricos tales como el análisis automatizado de planos y/o puntos de referencias por medio de fotografías, tanto intraorales como extraorales. En el segundo tipo, se observa específicamente el tipo facial del paciente, la forma de la cara, las características del perfil y cualquier alteración que se produzca de la morfología normal de la cara y el cráneo, con especial interés en los tejidos blandos.⁽¹¹⁷⁾ Además nos brindan una idea general de las características del paciente, constituyendo un punto de reparo para apreciar las modificaciones que aparezcan durante el tiempo que dure un tratamiento (Ejemplo: Ortodóncico, Cirugía estética, etc) o enfermedad en particular.

En varias enfermedades de origen genético o adquirido se observan alteraciones de la morfología facial que permiten establecer la probable etiología o mecanismo de producción del cuadro, reconocidas como fascies clásicas de la entidad (Síndrome de Down, parálisis facial periférica o central). En tales casos los rasgos característicos observados resultan altamente sugestivos de la existencia de la patología.

En otras ocasiones, como en el caso que estudiamos los cambios se establecen de forma progresiva en correspondencia con el desarrollo del cuadro clínico y el deterioro funcional del paciente, de modo que el reconocimiento de dichos hallazgos detectados en etapas tempranas del debut del cuadro a través de métodos morfométricos como las fotografías, pudieran despertar el índice de sospecha de la existencia de la patología.⁽¹¹⁸⁾

Para lograr una representación “ideal” de la morfometría de la fascie, diferentes autores recomiendan seleccionar una posición específica para optimizar el uso del campo fotográfico, siendo ⁽¹¹⁹⁾ las tomadas con cámaras digitales, ventajosas pues pueden verse de inmediato e imprimirse y son susceptibles de modificar parámetros utilizando un software específico, o en caso de no reunir los requisitos deseados o esperados, repetir la técnica fotográfica.

CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo en enfermos y portadores asintomáticos de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 (SCA2). El estudio se dividió en dos etapas: una transversal y otra longitudinal al año de realizado el primer estudio. Los sujetos seleccionados tenían confirmación molecular de SCA2 y fueron remitidos al laboratorio de neurofisiología clínica de la Clínica para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) de la ciudad de Holguín, durante el período de noviembre de 2002 a mayo de 2004.

4.1.1 Estudio transversal de enfermos, presintomáticos y controles

En esta etapa se incluyeron sujetos enfermos, presintomáticos y controles, a los que se les realizó examen clínico, estudios de conducción nerviosa periférica de nervios facial, accesorio e hipogloso, reflejo de parpadeo, T mentoniano, PEATC y medición cuantitativa de la fascies; para estas últimas, los portadores presintomáticos y los enfermos fueron pareados según edad, sexo y tipo facial con los controles respectivos.

Enfermos con diagnóstico clínico y molecular de SCA2

Se estudió un grupo de 90 pacientes (37 femeninos y 53 masculinos). Todos cumplieron los criterios clínicos y moleculares para la SCA2 ^(7,21,22) que son: patrón de herencia autosómico dominante, presencia de los signos cardinales de la enfermedad (ataxia de la marcha, disimetría de los miembros, adiadococinesia y disartria cerebelosa). Se

excluyeron del estudio todos los pacientes que tomaban drogas depresoras del sistema nervioso central, o presentaban otra patología que pudiera inducir al registro de alteraciones no dependientes de la enfermedad.

Sujetos presintomáticos portadores de la mutación SCA2

Se estudió un total de 42 individuos (28 mujeres y 14 hombres), familiares de pacientes con Ataxia Espinocerebelosa tipo 2, descendientes de un enfermo de SCA2, portador de la mutación pero que en el momento del estudio no presentaban manifestaciones clínicas de la enfermedad, procedentes de la consulta de diagnóstico presintomático del CIRAH.

Sujetos normales

Los sujetos normales fueron seleccionados aleatoriamente de la población de la ciudad de Holguín, teniendo en cuenta que no guardaran ningún lazo de consanguinidad con alguna persona o familia atáxica. Este grupo estuvo compuesto por 100 personas sanas (40 del sexo masculino y 60 del femenino).

Todos fueron evaluados por el neurólogo para excluir del estudio aquellos que presentaban afecciones neurológicas, así como otras enfermedades sistémicas o hábitos tóxicos (Diabetes Mellitus, HTA, ingestión de psicofármacos o alcohol, etc) que afectaran secundariamente al sistema nervioso.

Cada individuo se citó al laboratorio de neurofisiología clínica del CIRAH, se le explicó el motivo y la naturaleza de la investigación a realizar y previo consentimiento informado (Anexo 1), se sometió a un examen clínico y electrofisiológico.

4.1.2 Estudio longitudinal

Se estudiaron 70 de los enfermos de SCA2, 43 del sexo masculino y 27 del sexo femenino, al año de haberse realizado el primer estudio. Se realizaron estudios de

conducción nerviosa periférica, reflejo de parpadeo y T mentoniano. Este estudio permitió examinar las relaciones entre las diferentes variables en el tiempo y obtener una evidencia más directa de las diferencias en los cambios dinámicos intra e interindividuales que se producen en los enfermos.

4.2 Estudios realizados

4.2.1 Evaluación clínica

A los pacientes incluidos en la investigación, se les aplicó la Escala Cooperativa Internacional de evaluación de las Ataxias, propuesta por la federación mundial de Neurología (del Inglés International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) ⁽¹²⁰⁾. La metodología de aplicación de esta escala aparece en el Anexo 2.

Esta escala permitió una estimación compartimentalizada de las alteraciones en 4 grupos: alteraciones de la postura y la marcha, funciones cinéticas (ataxia de miembros), alteraciones del lenguaje y alteraciones oculomotoras. La contribución de cada uno de los grupos al score total es como sigue:

Alteraciones de la postura y la marcha-----	34 puntos.
Funciones cinéticas (ataxia de miembros) -----	52 puntos.
Disartria-----	8 puntos.
Alteraciones oculomotoras-----	6 puntos.
Score Total-----	100 puntos.

4.2.2 Estudios de conducción nerviosa periférica de nervios craneales

Fueron realizados según las técnicas descritas por Kimura ⁽¹⁰⁷⁾ (facial y accesorio) y DeLisa ⁽¹²¹⁾ (hipogloso), en un equipo Neuropack Σ Nihon Kohden de 4 canales, con el empleo de estímulos eléctricos de 0,2 ms de duración, frecuencia de 1 Hz y filtros de

entre 2 Hz y 3 KHz, tiempo de análisis 2 ms y sensibilidad de 2 mv/div. La intensidad del estímulo se fue incrementando hasta obtener el potencial de mayor amplitud. Se estudiaron los siguientes nervios: (Anexo 3)

Facial: Registro: El electrodo activo se ubicó sobre el punto medio del borde inferior del músculo orbicular de los ojos y el de referencia sobre el mismo músculo en su ángulo externo. Estímulo: se aplicó justamente por debajo del lóbulo de la oreja y por delante del proceso mastoideo. El electrodo de tierra se colocó sobre la cara del mismo lado que los de registro.

Accesorio: Registro: El electrodo activo (-) se colocó sobre el músculo trapecio en el punto medio entre la línea divisoria del proceso espinoso de C-7 y la prominencia de la articulación acromioclavicular y el de referencia (+) sobre el acromio. Estímulo: inmediatamente por detrás del borde posterior del músculo esternocleidomastoideo. La tierra se colocó en la muñeca del brazo derecho.

Hipogloso: Registro: Se utilizó un dispositivo de acrílico que permitió colocar el electrodo activo en la punta de la lengua y el de referencia a 2 cm del primero, sobre la línea media del dorso lingual. Estímulo: fue aplicado a un tercio de la distancia entre el ángulo de la mandíbula y la protuberancia mentoniana, a lo largo de la base mandibular, a 1 cm medial de su borde. El electrodo de tierra se colocó similarmente al caso anterior.

Las variables analizadas en todos los nervios fueron: latencia, duración y amplitud. ⁽¹⁰⁶⁾

4.2.3 Reflejo de parpadeo

Se estimuló a una frecuencia de aleatoria, con una duración de 0.2 ms, sensibilidad de 200 μ V/div y filtros de 20 Hz – 3 kHz, con intervalos mayores de 30 segundos para evitar los efectos de la habituación; en el borde supraorbitario, sobre la ceja derecha en

su punto medio. Los electrodos de registro se colocaron similarmente al estudio del nervio facial pero bilateralmente. El electrodo de tierra se colocó en el lado derecho de la cara. (Anexo 3)

VARIABLES ESTUDIADAS:

1. R1: latencia inicial y latencia a pico
2. R2: ipsilateral (del mismo lado donde se estimula) y contralateral (del lado contrario al que se estimula)

4.2.4 Reflejo T mentoniano

Para el registro (Anexo 3), se utilizaron dos electrodos de superficie que se ubicaron, previa limpieza de la zona con alcohol y aplicación de pasta conductora, el activo sobre el vientre del músculo y el de referencia sobre el arco zigomático; la tierra se colocó en la muñeca derecha y previa solicitud y comprobación de la relajación del paciente, se colocó el dedo de la investigadora sobre el mentón y se aplicó un golpe rápido con el martillo de percusión, obteniéndose el registro y se analizaron las variables: latencia y amplitud

El martillo de percusión posee un switch sincronizado para registrar el comienzo del estímulo.

4.2.5 Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC)

Los PEATC se obtuvieron en respuesta a la estimulación monoaural a través de audífonos TDH-39, con clicks de condensación, a una duración de 100 μ seg, una intensidad de 95 dB pSPL. El registro se realizó con electrodos de superficie (Ag/AgCl).

El electrodo activo se colocó en la derivación Cz y el de referencia a nivel de la mastoide ipsilateral al lado estimulado, la mastoide contralateral se utilizó como tierra

(7,21). La señal electroencefalográfica se amplificó por un factor de 100000. La impedancia de los electrodos estuvo por debajo de 5 KOhms. Se empleó un tiempo de análisis de 15 ms, un filtraje de 100-3000 Hz y una frecuencia de estimulación de 17 estímulos por segundos. En cada potencial se midieron las latencias absolutas de las ondas I, III y V así como los intervalos I-III y III-V. (Anexo 3)

4.2.6 Estudio cuantitativo de la fascies

Medición de la cara y determinación del tipo facial: Se midió la cara con ayuda de un craneómetro o compás de espesores y se determinó el tipo facial por medio del índice facial morfológico,⁽¹¹⁷⁾ que se obtiene multiplicando por 100 la distancia ofrion-gnation (ofrion: punto situado en la intersección del plano del borde superior de las cejas y el plano medio sagital, gnation: punto más inferior del contorno del mentón) y luego se divide por la distancia bizigomática que se tomó aplicando los extremos del compás de espesores sobre el arco zigomático inmediatamente por delante del trago. (Anexo 3)

$$\text{Índice facial} = \frac{\text{Distancia ofrion-gnation} \times 100}{\text{Distancia bizigomática}}$$

Según el valor hallado se determinaron tres tipos faciales: Leptoprosopo, Mesoprosopo y Euriprosopo.

Se tomaron fotografías de frente y perfil derecho a cada uno de los sujetos que participaron en el estudio, con cámara digital marca Kodak DC290 Zoom y previa orientación de la cabeza con el plano de Francfort paralelo al piso y distancia focal 1m. Se realizaron mediciones sobre cada una de estas utilizando el programa Photoshop versión 7, para lo que se localizaron puntos de referencia que permitieron trazar los planos y realizar las mediciones que a continuación se detallan (Figura 1):

Fotografía de frente

1. Plano de Francfort (desde el punto infraorbitario al porion, se localizaron: el infraorbitario con la palpación del borde inferior de la órbita por debajo de la pupila estando el individuo mirando al frente y el porion se reemplazó por el punto tragion, situado en el borde superior del trago).
2. Plano medio sagital (desde un punto equidistante a los ángulos internos de los ojos y el punto espinal anterior).
3. Plano comisural

Mediciones: (son bilaterales)

- Distancia de plano medio sagital a ángulo interno del ojo
- Distancia de plano medio sagital a ángulo externo del ojo
- Distancia de plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla (tejidos blandos)
- En plano comisural, distancia de plano medio sagital a comisura labial de uno y otro lado
- Distancia de plano de Francfort a comisura labial (perpendicular)
- Distancia de plano de Francfort a ángulo interno del ojo
- Distancia de plano de Francfort a ángulo externo del ojo

Fotografía perfil derecha

1. Plano de Francfort
2. Plano frontal anterior (Izard): perpendicular a Francfort desde el punto glabella.
3. Plano frontal posterior (Simon): perpendicular a Francfort desde el punto infraorbitario

Mediciones:

1. Distancia de plano de Francfort a comisura labial (perpendicular)
2. Distancia de plano de Simon a comisura labial
3. Distancia de plano de Izard a punto más deprimido del párpado superior
4. Distancia de plano de Izard a punto más deprimido del párpado inferior

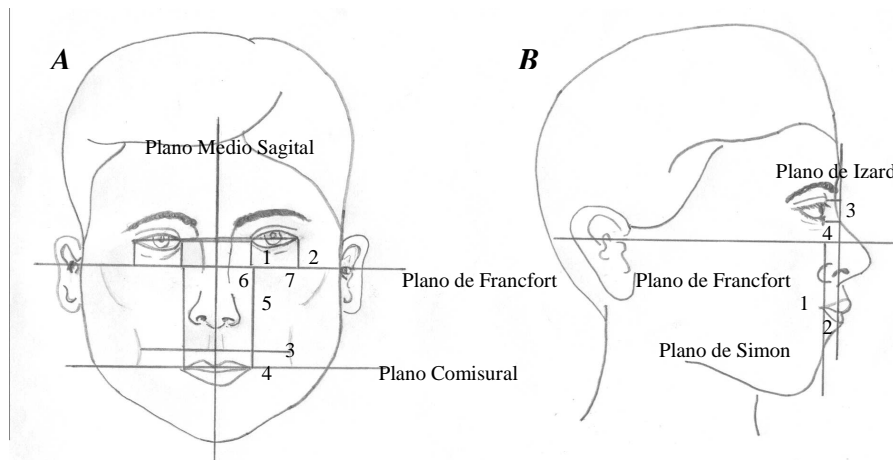


Figura 1. Representación esquemática de las mediciones faciales realizadas sobre las fotografías. (A) Fotografía de frente, (B) fotografía de perfil derecho.

4.3 Operacionalización de las variables

Variables clínicas:

1. **Score total.** Es la puntuación total de la suma de los diferentes ítems (trastornos de la postura y de la marcha, funciones cinéticas, desórdenes del habla y los desórdenes oculomotores). Se dio una puntuación total entre 0 y 100 puntos. Las mayores puntuaciones indican un mayor deterioro clínico.
2. **Edad de inicio.** Edad en que aparecieron los primeros síntomas de la enfermedad según refirió el paciente y sus familiares.

3. **Tiempo de evolución de la enfermedad.** Se calculó a partir de la diferencia entre la edad actual del enfermo y la edad de inicio de la ataxia.

Variables moleculares

1. **Número de repeticiones del Trinucleótido CAG.** Se cuantificó tanto para el alelo normal como para el patológico. Se expresó en unidades de CAG.

Variables neurofisiológicas

1. **Latencia.** Tiempo que transcurre desde el comienzo de la estimulación eléctrica del nervio en un punto dado y el comienzo del potencial de acción, que se marca por el abandono de la línea de base e inflexión hacia arriba (sentido negativo) del registro. Se da en milisegundos (ms)
2. **Duración.** Tiempo que transcurre desde el inicio de la forma de onda del potencial de acción y el primer cruce de la línea que marca el cero potencial. Se da en milisegundos (ms)
3. **Amplitud.** Diferencia de voltaje entre el pico negativo mayor y el pico positivo mayor del potencial. Se da en milivolts (mV)
4. **R1: latencia inicial y latencia a pico.** Es un valor de latencia. Se da en milisegundos (ms)
5. **R2: ipsilateral** (del mismo lado donde se estimula) y **contralateral** (del lado contrario al que se estimula). Idem al anterior. Se da en milisegundos (ms)

Variables faciales

1. **Tipo facial.** Se obtuvo del cálculo del índice facial, determinándose cada uno como sigue:
 - Índice facial mayor de 104 - **Leptoprosopo** o cara larga.

- Índice facial de 104 a 97 - **Mesoprosopo** o cara intermedia.
- Índice facial menor de 97 - **Euriprosopo** o cara ancha.
- Mediciones faciales: Se dan en milímetros (mm).
- **PMSAEO**: distancia desde el Plano medio sagital al ángulo externo del ojo derecho
- **PMSAEOI**: distancia desde el Plano medio sagital al ángulo externo del ojo izquierdo
- **PMSAIOD**: distancia desde el Plano medio sagital al ángulo interno del ojo derecho
- **PMSAIOI**: distancia desde el Plano medio sagital al ángulo interno del ojo izquierdo
- **PMS-pto+dMI**: distancia desde el Plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla izquierda
- **PMS-pto+dMD**: distancia desde el Plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla derecha
- **PMS-CLIZq**: distancia desde el Plano medio sagital a la comisura labial izquierda
- **PMS-CLDer**: distancia desde el Plano medio sagital a la comisura labial derecha
- **PF-CLIZq**: distancia desde el Plano de Francfort a la comisura labial izquierda
- **PF-CLDer**: distancia desde el Plano de Francfort a la comisura labial derecha
- **PF-AIOD**: distancia desde el Plano de Francfort al ángulo interno del ojo derecho
- **PF-AIOI**: distancia desde el Plano de Francfort al ángulo interno del ojo izquierdo

- **PF-AEOD:** distancia desde el Plano de Francfort al ángulo externo del ojo derecho
- **PF-AEOI:** distancia desde el Plano de Francfort al ángulo externo del ojo izquierdo
- **PS-CLDer:** distancia desde el Plano de Simon a la comisura labia derecha
- **PI-pto+dPI:** distancia desde el Plano de Izard al punto más deprimido del párpado inferior
- **PI-pto+dPS:** distancia desde el Plano de Izard al punto más deprimido del párpado superior

Variables generales.

4. **Edad en años.** Se obtuvo por el interrogatorio realizado a los enfermos y sus familiares.
5. **Herencia.** Se obtuvo por interrogatorio y análisis de los árboles genealógicos según el progenitor que transmitió la enfermedad. Se clasificó en materna y paterna.
6. **Sexo.** Se obtuvo por simple inspección. Se clasificó en Masculino y femenino.

4.4 Análisis estadístico

Los resultados se llevaron a planillas confeccionadas para ese fin (Anexo 4) y el análisis estadístico se efectuó en el paquete estadístico "Statistica for Windows" (Release 4.2, 1993). Se realizó la prueba Kolmodorov-Smirnov para probar si existió una distribución normal de las variables.

Estudio Transversal: Tanto para los enfermos como para los presintomáticos, se realizó la estadística descriptiva de las variables estudiadas. Las medias de la morfología facial se compararon mediante la prueba T-estudent de dos colas. Por otra parte, se realizó el análisis de varianza multivariado (MANOVA) para las medidas electrofisiológicas. Cuando este análisis mostraba significación se verificaron las diferencias mediante pruebas Post Hoc (Fisher LSD). Se analizaron los datos con el propósito de encontrar correlatos mediante la correlación de Spearman entre variables electrofisiológicas y morfométricas faciales entre sí y con las variables clínicas y el tamaño de la expansión poliglutamínica; análisis discriminante(Lambda de Wilks), que permitió identificar la existencia de características que diferenciaron los tres grupos estudiados, así como determinar la/s variable/s capaces de distinguir con la mayor precisión posible a los miembros de uno u otro grupo.

Estudio longitudinal: Se compararon los resultados del 1er y 2do estudio. Se desarrolló el análisis de varianza multivariado de medidas repetitivas entre los dos estudios y la prueba de Newman Keulls de separación de medias, para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas o no entre las variables electrofisiológicas.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Estudio transversal de los enfermos y presintomáticos de SCA2

5.1.1 Características genotípicas y fenotípicas de los sujetos estudiados

De la población estudiada, 90 eran enfermos de SCA2 (37 mujeres y 53 hombres), edad media fue 39,9 años (rango de edad de 16 a 60 años), de inicio promedio de la enfermedad de 26,7 años (8-60 años) y tiempo de evolución variable, oscilando entre 1 y 42 años (media=13,25 años; DE=7,61). El número de repeticiones del alelo patológico osciló entre las 34 a 53 repeticiones de CAG con una media de 40,5 repeticiones y una herencia con predominio materno (materna=56 casos; paterna=32), solo 2 casos tenían herencia desconocida.

En el caso de los descendientes presintomáticos (N=42), el rango de edad estuvo entre 19 y 62 años, con una media de 36,7 años. El número de repeticiones del alelo patológico osciló entre las 32 y 42 repeticiones con una media de 36,68 (DE=2,47). Por su parte el grupo control estuvo formado por 100 personas (40 del sexo masculino y 60 del femenino), con edades comprendidas entre 20 y 60 años (media = 34,02 años; DE=8,43). (Anexo 5)

5.1.2 Estudios de conducción de los nervios facial, accesorio e hipogloso

Los resultados de la comparación de medias de los estudios de conducción de los nervios facial, accesorio e hipogloso se representaron en la tabla 1. Estos se caracterizaron por la existencia de diferencias estadísticamente significativas para las

variables latencia y duración de los tres nervios craneales estudiados entre los enfermos y los controles, no así para sujetos presintomáticos. En este grupo se observó una prolongación significativa de la duración del potencial de los nervios hipogloso y facial en comparación con los controles.

Tabla 1. Estudios de conducción en nervios facial (F), accesorio (A) e hipogloso (H). Comparación de medias entre las variables latencia, duración, amplitud y área entre sujetos sanos, presintomáticos y enfermos.

<i>Variables estudiadas</i>	<i>Sanos</i>	<i>Presintomáticos</i>	<i>Enfermos</i>	<i>p</i>
<i>Latencia F (ms)</i>	2,64 (±0,05)^a	2,82 (±0,07)^a	3,05 (±0,05)^b	0,000
<i>Duración F (ms)</i>	10,42 (±0,36)^a	12,86 (±0,55)^b	12,48 (±0,36)^b	0,000
<i>Amplitud F (mV)</i>	2,12 (±0,09)^a	1,96 (±0,14)^{ab}	1,82 (±0,09)^b	0,019
<i>Área F</i>	5,91 (±0,29)^a	6,02(±0,46)^a	5,69 (±0,29)^a	0,618
<i>Latencia A (ms)</i>	2,40 (±0,03)^a	2,42 (±0,05)^a	2,76 (±0,04)^b	0,000
<i>Duración A (ms)</i>	31,45 (±0,43)^a	33,06 (±0,66)^b	33,85 (±0,43)^b	0,040
<i>Amplitud A (mV)</i>	13,61 (±0,48)^a	13,58 (±0,74)^a	14,35 (±0,48)^a	0,967
<i>Área A</i>	103,27 (±1,30)^a	106,23(±6,80)^a	110,87 (±1,23)^a	0,444
<i>Latencia H (ms)</i>	2,42 (±0,09)^a	2,43 (±0,14)^{ab}	7,35 (±0,46)^c	0,001
<i>Duración H (ms)</i>	6,76 (±1,81)^a	9,75 (±0,40)^b	8,78 (± 0,26)^c	0,004
<i>Amplitud H (mV)</i>	6,21 (±0,39)^a	6,18 (±0,59)^a	5,81 (±0,39)^a	0,384
<i>Área H</i>	11,95 (±2,10)^a	12,49 (±1,63)^a	11,37 (±2,01)^a	0,739

En el nervio facial, se añadieron diferencias significativas para la amplitud de los potenciales. Esta fue más baja en el grupo de enfermos; sin embargo, el área bajo la curva no mostró diferencias estadísticas en ninguno de los casos. (Anexo 6).

5.1.3 Reflejo T mentoniano y de parpadeo

Los resultados de la comparación de medias para las variables del reflejo de parpadeo se presentaron en la tabla 2 y Anexo 7. La alteración fundamentalmente encontrada tanto en los enfermos como en los presintomáticos respecto a los controles, fue la

prolongación de la latencia ipsi y contralateral del componente R2. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

La amplitud del reflejo de parpadeo no mostró cambios significativos desde el punto de vista estadístico en ninguno de los tres grupos de estudio.

Tabla 2. Reflejo de parpadeo. Comparación de medias de las variables estudiadas, entre sanos, presintomáticos y enfermos.

<i>Variables estudiadas</i>	<i>Sanos</i>	<i>Presintomáticos</i>	<i>Enfermos</i>	<i>p</i>
<i>R1 Lat I(ms)</i>	<i>10,52 (0,88)^a</i>	<i>10,30 (0,71)^a</i>	<i>10,81 (1,23)^a</i>	<i>0,067</i>
<i>R1 Lat Pico (ms)</i>	<i>12,75 (1,14)^a</i>	<i>13,01 (4,34)^a</i>	<i>12,90 (1,48)^a</i>	<i>0,297</i>
<i>R2 Ipsi (ms)</i>	<i>32,38 (3,38)^a</i>	<i>34,30 (5,01)^b</i>	<i>37,63 (5,58)^c</i>	<i>0,000</i>
<i>R2 Contra (ms)</i>	<i>33,26(3,58)^a</i>	<i>35,20 (5,41)^b</i>	<i>39,61 (6,62)^c</i>	<i>0,000</i>

Para el reflejo T mentoniano, la comparación de medias entre los enfermos y controles demostró un incremento de la latencia (p=0,000) y una disminución de la amplitud (p=0,000) en el grupo de los enfermos (Tabla 3), mientras que en los presintomáticos se observó una prolongación de la latencia del potencial. (p=0,003)

Tabla 3. Reflejo T mentoniano. Comparación de medias de las variables estudiadas entre sanos, presintomáticos y enfermos.

<i>Variables estudiadas</i>	<i>Sanos</i>	<i>Presintomáticos</i>	<i>Enfermos</i>	<i>p</i>
<i>Latencia (ms)</i>	<i>5,73 (1,05)^a</i>	<i>8,13 (±2,16)^b</i>	<i>10,35 (5,60)^c</i>	<i>0,000</i>
<i>Amplitud (mV)</i>	<i>1,26 (1,06)^a</i>	<i>1,51 (±2,16)^a</i>	<i>0,51 (0,36)^b</i>	<i>0,000</i>

5.1.4 PEATC

Las anormalidades de los PEATC en los enfermos y presintomáticos consistieron básicamente en su poca replicabilidad y morfología inestable con conservación de las

latencias absolutas de las ondas I, III y V. (Tabla 4. Figura 2)

Tabla 4. PEATC. Comparación de medias de las variables estudiadas entre sanos, presintomáticos y enfermos.

Variables estudiadas	Sanos	Presintomáticos	Enfermos	p
Latencia I Izquierda	1,47 ($\pm 0,01$) ^a	1,47 ($\pm 0,02$) ^a	1,46 ($\pm 0,01$) ^a	0,681
Latencia III Izquierda	3,65 ($\pm 0,02$) ^a	3,66 ($\pm 0,03$) ^a	3,68 ($\pm 0,02$) ^a	0,727
Latencia V Izquierda	5,51 ($\pm 0,03$) ^a	5,44 ($\pm 0,04$) ^a	5,48 ($\pm 0,03$) ^a	0,455
Latencia I Derecha	1,48 ($\pm 0,01$) ^a	1,46 ($\pm 0,02$) ^a	1,46 ($\pm 0,01$) ^a	0,802
Latencia III Derecha	3,65 ($\pm 0,02$) ^a	3,64 ($\pm 0,03$) ^a	3,61 ($\pm 0,02$) ^a	0,740
Latencia V Derecha	5,50 ($\pm 0,03$) ^a	5,43 ($\pm 0,04$) ^a	5,51 ($\pm 0,03$) ^a	0,919
Latencia intervalo I-III Izquierdo	2,18 ($\pm 0,57$) ^a	2,08 ($\pm 0,89$) ^a	3,23 ($\pm 0,64$) ^a	0,295
Latencia intervalo III-V Izquierdo	1,88 ($\pm 0,03$) ^a	1,78 ($\pm 0,04$) ^a	1,80 ($\pm 0,03$) ^a	0,081
Latencia intervalo I-V Izquierdo	4,05 ($\pm 0,03$) ^a	3,97 ($\pm 0,04$) ^a	4,02 ($\pm 0,03$) ^a	0,359
Latencia intervalo I-III Derecho	2,17 ($\pm 0,03$) ^a	2,07 ($\pm 0,05$) ^a	2,07 ($\pm 0,04$) ^b	0,041
Latencia intervalo III-V Derecho	1,85 ($\pm 0,03$) ^a	1,79 ($\pm 0,04$) ^a	1,90 ($\pm 0,03$) ^{ab}	0,037
Latencia intervalo I-V Derecho	4,03 ($\pm 0,03$) ^a	3,98 ($\pm 0,04$) ^a	4,04 ($\pm 0,03$) ^a	0,656

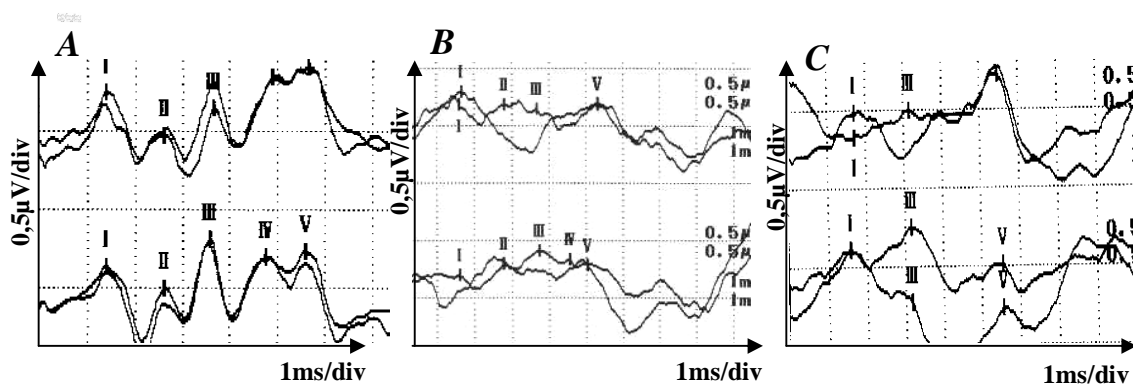


Figura 2. Registro gráfico de los PEATC en un sujeto control masculino de 31 años (A) un presintomático masculino de 37 años con CAG 23/38 (B) y un enfermo masculino de 26 años, tiempo de evolución de 11 años y CAG 22/47 (C). Se observan

las alteraciones en la morfología replicabilidad del potencial, dadas por la desaparición de algunas ondas en el sujeto enfermo y la desigualdad entre los registros del mismo sujeto (B y C).

5.1.5 Examen facial

El tipo facial predominante, en los tres grupos objeto de estudio, fue el mesoprosopo, seguidos de los euriprosopos y los leptoprosopos. (Figura 3)

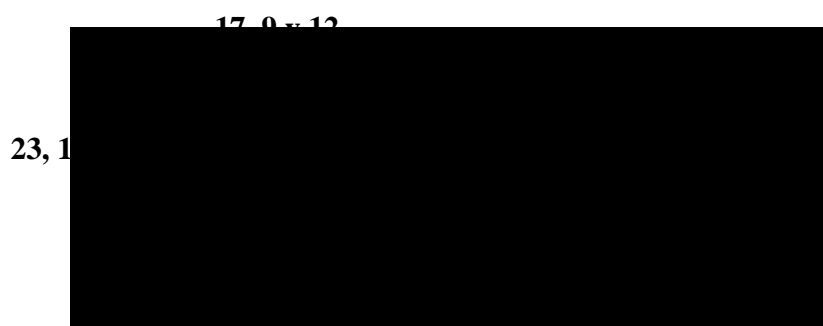


Figura 3. Tipos faciales según grupo de estudio resultante de las mediciones directas. Se observa predominio en los tres grupos de estudio de los sujetos mesoprosopos con 60 sujetos para los controles, 17 sujetos para los presintomáticos y 47 en los enfermos de SCA2.

Las mayores alteraciones de la morfología facial se localizaron en las distancias del plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla en los enfermos, respecto a los sanos y de este mismo plano a las comisuras labiales, lo que apunta a una depresión de la mejilla y a un descenso de la comisura labial. También se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las distancias del plano de Francfort a la comisura labial derecha e izquierda, tanto en los enfermos como en los presintomáticos respecto a los controles y de la medida del plano de Simon a la comisura labial derecha, indicativas

de una caída de las comisuras, además de alteraciones de las distancias del plano medio sagital al ángulo externo de los ojos y del plano de Izard al punto más deprimido del párpado superior e inferior, indicativa de la depresión o hundimiento de los párpados, más acentuado inferior. (Tabla 5, Figura 4)

Tabla 5. Examen de la fascias. Comparación de medias para las diferentes variables que evaluaron los diámetros faciales sobre las fotografías entre sanos, presintomáticos y enfermos.

<i>Variables (mm)</i>	<i>Sanos</i>	<i>Presintomáticos</i>	<i>Enfermos</i>	<i>p</i>
<i>PMS-AIOIzq</i>	<i>15,04(±1,47)a</i>	<i>15,75 (±1,45)a</i>	<i>14,80 (±2,09)a</i>	<i>0,550</i>
<i>PMS-AEOIzq</i>	<i>43,23 (±2,46)a</i>	<i>42,24 (±2,70)b</i>	<i>41,32 (±3,42)b</i>	<i>0,005</i>
<i>PMS-AEODer</i>	<i>44,15 (±2,65)a</i>	<i>42,47 (±2,45)b</i>	<i>42,02 (±2,45)b</i>	<i>0,003</i>
<i>PMS-pto+dMI</i>	<i>46,32 (±5,13)a</i>	<i>46,51 (±4,87)a</i>	<i>41,67 (±4,67)b</i>	<i>0,000</i>
<i>PMS-pto+dMD</i>	<i>46,24 (±4,76)a</i>	<i>45,42 (±4,52)a</i>	<i>41,81 (±3,89)b</i>	<i>0,000</i>
<i>PMS-CLIzq</i>	<i>23,41 (±2,04)a</i>	<i>23,01 (±2,17)a</i>	<i>22,09 (±2,73)b</i>	<i>0,013</i>
<i>PMS-CLDer</i>	<i>23,83 (±2,17)a</i>	<i>23,01 (±2,27)a</i>	<i>22,98 (±2,88)b</i>	<i>0,018</i>
<i>PF-CLIzq</i>	<i>46,64 (±5,12)a</i>	<i>49,41 (±5,13)b</i>	<i>47,59 (±4,99)b</i>	<i>0,017</i>
<i>PF-CLDer</i>	<i>46,43 (±4,99)a</i>	<i>49,23 (±4,99)b</i>	<i>47,22 (±4,90)b</i>	<i>0,012</i>
<i>PF-AIOIzq</i>	<i>16,10 (±3,40)a</i>	<i>15,69 (±3,15)a</i>	<i>16,47 (±3,31)a</i>	<i>0,623</i>
<i>PF-AIODer</i>	<i>16,35 (±3,04)a</i>	<i>15,34 (±3,16)a</i>	<i>16,04 (±3,32)a</i>	<i>0,666</i>
<i>PF-AEOIzq</i>	<i>17,68 (±3,41)a</i>	<i>18,55 (±2,97)a</i>	<i>18,41 (±3,31a)</i>	<i>0,333</i>
<i>PF-AEOD</i>	<i>17,73 (±3,56)a</i>	<i>18,11 (±3,17)a</i>	<i>18,20 (±3,25)a</i>	<i>0,541</i>
<i>PS-CLD</i>	<i>5,41 (±2,54)a</i>	<i>5,71 (±2,46)a</i>	<i>5,70 (±2,53)b</i>	<i>0,023</i>
<i>PI-pto+dPS</i>	<i>12,21 (±3,24)a</i>	<i>11,81 (±3,14)a</i>	<i>14,05 (±3,80)b</i>	<i>0,022</i>
<i>PI-pto+dPI</i>	<i>15,22 (±3,32)a</i>	<i>15,62 (±3,30)a</i>	<i>17,48 (±4,37)b</i>	<i>0,040</i>

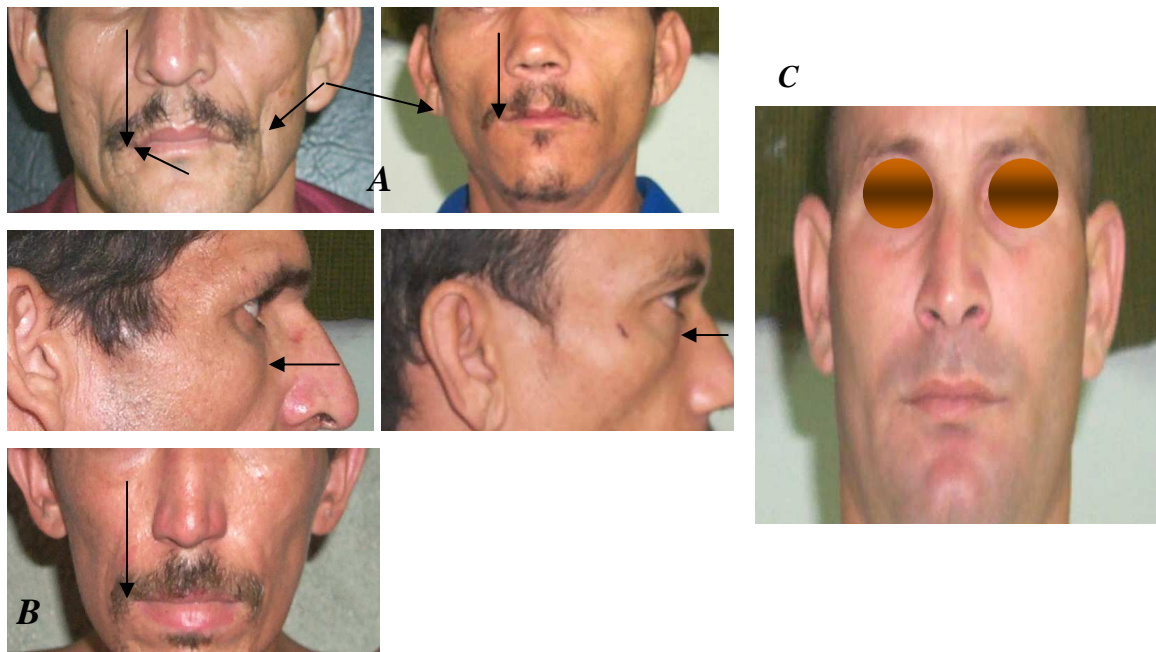


Figura 4. Mediciones faciales sobre fotografías de sujetos mesoprosopos: dos enfermos, uno de 39 años (distancias Of-Na=126mm, Bicigomática=132mm), y otro de 31 años y del mismo tipo facial (distancias Of-Na=133mm, Bicigomática=132mm) un descendiente presintomático de 34 años (Of-Na=146mm, Bicigomática=141mm) y uno sano de 34 años (distancias Of-Na=137mm, Bicigomática=135mm). Nótese la señalización de las estructuras faciales más afectadas que apuntan a: caída de las comisuras labiales de ambos lados (A y B), hundimiento de las mejillas y del párpado inferior (A) respecto al sujeto control (C).

5.1.6 Análisis discriminante entre sanos, presintomáticos y enfermos

El análisis discriminante se realizó entre los sujetos controles, los presintomáticos y los enfermos. Se demostró que los tres grupos se diferencian entre sí ($p=0,000$) desde el punto de vista estadístico y las variables más importantes para establecer el 79,1% de las diferencias ínter grupos son: la latencia y la duración de los estudios de conducción de

los nervios craneales y en el reflejo T mentoniano, tanto la latencia como la amplitud resultaron de valor diagnóstico. (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis discriminante. Variables que más aportaron a las diferencias entre sanos, presintomáticos y enfermos.

<i>Variables</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<i>Latencia F (ms)</i>	3,76705	0,024
<i>Duración F (ms)</i>	5,19078	0,006
<i>Amplitud F (mV)</i>	1,61920	0,200
<i>Latencia A (ms)</i>	12,37737	0,000
<i>Duración A (ms)</i>	0,67830	0,508
<i>Amplitud A(mV)</i>	0,20368	0,815
<i>Latencia H (ms)</i>	8,16411	0,000
<i>Duración H (ms)</i>	13,50057	0,000
<i>Amplitud H (mV)</i>	0,08297	0,920
<i>R1 Lat 1(ms)</i>	0,58457	0,558
<i>R1 Pico (ms)</i>	0,84179	0,432
<i>R2 Ipsi (ms)</i>	0,29208	0,747
<i>R2 Contra (ms)</i>	1,22636	0,295
<i>Latencia T Ment (ms)</i>	16,88340	0,000
<i>Amplitud T Ment (mV)</i>	4,27932	0,015

En el porcentaje de clasificación por grupo (Tabla 7-A), el mejor porcentaje lo presentó el grupo de los controles con un 94%, seguido de los enfermos con un 81,70% de buena clasificación. Sin embargo el comportamiento para los presintomáticos fue diferente, ya que clasificaron correctamente el 68,3% de los casos, comportándose 9 casos como sanos y 5 como enfermos.

Tabla 7-A. Análisis discriminante. Matriz de clasificación por grupos.

<i>Variables</i>	<i>Por ciento</i>	<i>G_1:1</i>	<i>G_2:2</i>	<i>G_3:3</i>
<i>G_1:1</i>	94,00	94	2	4
<i>G_2:2</i>	81,70	11	67	4
<i>G_3:3</i>	68,30	9	5	28

- Leyenda:*
- *G_1 Sanos*
 - *G_2 Enfermos*
 - *G_3 Presintomáticos*

La distancia de Mahalanobis demostró que el grupo que más se diferencia de los controles sanos son los enfermos. (Tabla 7-B; Figura 5)

Tabla 7-B. Análisis discriminante. Distancia de Mahalanobis intergrupos.

<i>Grupos</i>	<i>G_1:1</i>	<i>G_2:2</i>	<i>G_3:3</i>
<i>G_1:1</i>	0,000	6,553	3,1967
<i>G_2:2</i>	6,553	0,000	3,513
<i>G_3:3</i>	3,197	3,513	0,000

- Leyenda:*
- *G_1 Sanos*
 - *G_2 Enfermos*
 - *G_3 Presintomáticos*

Distancia de Mahalanobis

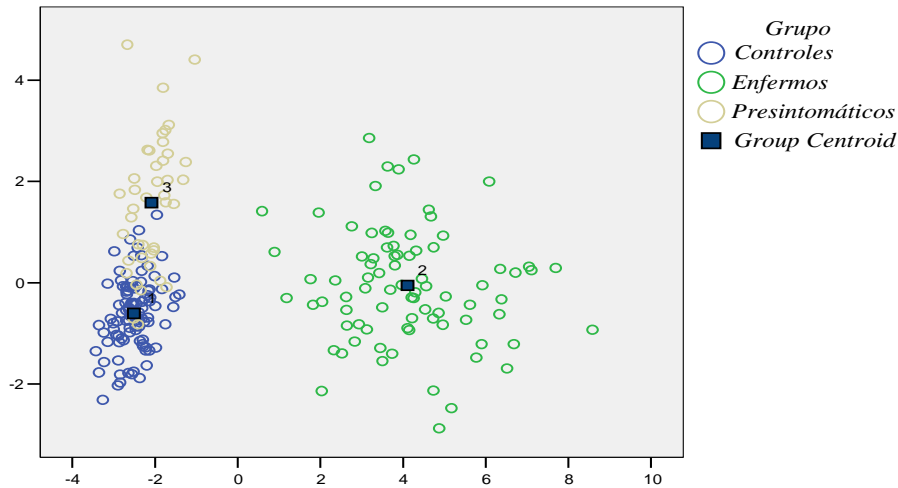


Figura 5. Distancia de Mahalanobis. Se observa la distribución de los sujetos alrededor de la media de cada grupo (Group Centroid), además de ser los enfermos

2) el grupo que más se diferencia de los controles.

5.1.7 Evaluación de la correlación entre variables en enfermos y presintomáticos

1) Correlación entre la edad, la edad de inicio, el tiempo de evolución de la enfermedad, SCORE total, el tamaño de la expansión poliglutamínica y las variables faciales y morfométricas faciales.

El análisis de correlación mostró que el número de repeticiones de CAG mantiene una correlación negativa con la edad de inicio de la enfermedad ($r=-0,550$; $p=0,000$) y positiva con el SCORE total de la escala clínica ($r=0,275$; $p=0,020$) y con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r=0,582$; $p=0,000$). Además el CAG correlaciona de forma positiva con la latencia motora del nervio facial ($r=0,315$; $p=0,007$) y con la distancia del plano de Francfort a la comisura labial ($r=0,349$; $p=0,043$) en los enfermos de SCA2. Esta fue estadísticamente significativa.

En los descendientes presintomáticos el análisis de correlación entre el tamaño de la expansión poliglutamínica y las variables de los estudios de conducción nerviosa de los nervios craneales mostró, una correlación positiva con la duración del potencial del nervio accesorio ($r=0,391$) y negativa con la medida del plano medio sagital al punto mas deprimido de la mejilla derecha ($r=-0,371$; $p=0,034$) y de este mismo plano al ángulo interno de los ojos ($r=-0,350$; $p=0,046$), todas con significación estadística. El reflejo de parpadeo y el T mentoniano, no correlacionaron con el CAG.

En los descendientes presintomáticos se observó también una correlación entre la edad cronológica y las variables neurofisiológicas y faciales, comportándose de forma proporcional con la duración del potencial motor del nervio facial ($r=0,479$) y con las latencias de los componentes R1 inicial ($r=0,405$), R1 a pico ($r=0,369$), R2 ipsi ($r=0,544$) y R2 contralateral ($r=0,598$) del reflejo de parpadeo; esta correlación fue negativa para las medidas que apuntan a un hundimiento de las mejillas. Todas fueron estadísticamente significativas. En el caso de los enfermos la edad correlacionó positivamente con la latencia del reflejo T mentoniano ($r=-0,233$) y con las medidas faciales que apuntan a un descenso de las comisuras tanto derecha como izquierda ($r=0,330$ y $r=0,361$ respectivamente).

La edad de inicio de la enfermedad, mostró que correlaciona negativamente con la medida del plano de Francfort a la comisura labial (caída de la comisura) y con el aumento de la distancia del plano de Izard al punto más deprimido del párpado inferior.

El tiempo de evolución de la enfermedad correlaciona positivamente con la latencia a pico del componente R1 del reflejo de parpadeo ($r=0,323$; $p=0,006$), con la latencia del intervalo III-V del lado derecho del PEATC ($r=0,266$; $p=0,025$) y negativamente, con la

amplitud del reflejo T mentoniano ($r=-0,244$; $p=0,041$) y con la medida del plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla ($p=0,029$).

2) Correlación entre las variables neurofisiológicas y faciales.

El análisis de correlación mostró que para las medidas PMS-pto+dMI y PMS-pto+dMD de los enfermos de SCA2, existe una correlación negativa con la latencia del reflejo T mentoniano y positiva con la amplitud del registro del mismo estudio. También se observó correlación positiva de la duración del potencial del facial con la distancia del plano de Francfort a las comisuras labiales de ambos lados y de los componentes R2 ipsi y contralateral del reflejo de parpadeo con la distancia del plano de Izard al punto más deprimido del párpado superior e inferior, que guardan también una correlación negativa con la latencia motora del facial. Todas las correlaciones de estas medidas mantuvieron significación estadística.

En los presintomáticos, se observó que para la medida entre plano medio sagital y las comisuras labiales (PMS-CLD y PMS-CLI) existió una correlación negativa con la latencia del reflejo T mentoniano y la latencia del facial; esta última a su vez, guardó una correlación directamente proporcional con la medida que apunta al descenso de las comisuras en sentido vertical (PF-CL).

5.2 Estudio longitudinal

5.2.1 Alteraciones de la conducción nerviosa de los nervios craneales

El estudio evolutivo demostró un incremento significativo de la latencia y duración de los potenciales que se obtuvieron por la estimulación del nervio facial e hipogloso en el segundo estudio en relación con el primero. (Tabla 8)

Tabla 8. Comparación de medias de las variables estudiadas entre el primer y segundo estudio de los enfermos de SCA2. (N=70)

<i>Variables</i>	<i>1er Estudio</i>	<i>2do Estudio</i>	<i>p</i>
<i>Latencia Facial</i>	3,12 (±0,08)	3,34 (±0,09)	0,000
<i>Duración Facial</i>	12,33 (±0,41)	13,32 (±0,35)	0,002
<i>Amplitud Facial</i>	1,80 (±0,08)	1,68 (±0,08)	0,093
<i>Área Facial</i>	5,72 (±0,33)	4,78 (±0,24)	0,001
<i>Latencia Accesorio</i>	2,75 (±0,06)	2,81 (±0,04)	0,318
<i>Duración Accesorio</i>	33,46 (±0,41)	35,63 (±0,25)	0,000
<i>Amplitud Accesorio</i>	14,33 (±0,45)	12,72 (±0,53)	0,000
<i>Área Accesorio</i>	112,22 (±4,48)	107,55 (±5,74)	0,429
<i>Latencia Hipogloso</i>	3,03 (±0,16)	3,30 (±0,14)	0,027
<i>Duración Hipogloso</i>	8,87 (±0,36)	10,03 (±0,38)	0,003
<i>Amplitud Hipogloso</i>	5,85 (±0,42)	5,53 (±0,50)	0,558
<i>Área Hipogloso</i>	12,02 (±0,84)	12,98 (±1,28)	0,512
<i>R1 Lat 1</i>	10,83 (±0,16)	11,32 (±0,21)	0,012
<i>R1 Lat Pico</i>	12,95 (±0,17)	13,50 (±0,25)	0,008
<i>R2 Ipsi</i>	37,33 (±0,61)	38,38 (±0,70)	0,096
<i>R2 Contra</i>	39,28 (±0,69)	41,32 (±0,82)	0,006
<i>Latencia T Ment</i>	10,12 (±0,69)	11,56 (±0,71)	0,000
<i>Amplitud T Ment</i>	0,51 (0,04)	0,54 (0,08)	0,699

Para el nervio accesorio las variables duración y amplitud fueron las que mostraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico para un incremento de la duración y una caída de la amplitud, sin mostrar diferencias el área del registro (p=0,429).

5.2.2 Alteraciones del reflejo de parpadeo y reflejo T mentoniano

Las alteraciones fundamentales del reflejo de parpadeo fueron: la prolongación de la latencia del componente R1 y del R2 contralateral.

En el caso del reflejo T mentoniano; la variable que mostró una diferencia altamente significativa fue la latencia.

En *resumen*, los principales hallazgos del estudio transversal en los *sujetos enfermos* de SCA2 fueron la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las variables latencia y duración del potencial motor de los nervios facial, accesorio e hipogloso. La principal alteración detectada en el reflejo de parpadeo, fue la prolongación de la latencia del componente R2 tanto ipsi como contralateral en los enfermos respecto a los controles y se detectó un incremento de la latencia y una disminución de la amplitud del potencial del reflejo T mentoniano.

Las alteraciones de los PEATC consistieron en poca replicabilidad y morfología inestable, con conservación de las latencias absolutas de las ondas I, III y V, observándose además desaparición de algunas ondas.

El tipo facial predominante fue el mesoprosopo tanto en los sujetos enfermos como en los controles. Las alteraciones fundamentales de la morfología facial estuvieron dadas por variaciones en las medidas que apuntaban a un hundimiento en las mejillas y del párpado inferior y a un descenso de las comisuras labiales tanto en sentido vertical como horizontal.

La correlación de variables mostró que el número de repeticiones de CAG correlacionó negativamente con la edad de inicio de la enfermedad y positivamente con en SCORE total de la escala clínica, con la latencia motora del potencial del nervio facial y con la medida facial que apunta al descenso de la comisura labial. Todas estas fueron estadísticamente significativas. La edad cronológica correlacionó positivamente con la latencia del reflejo T mentoniano y con las medidas faciales que apuntan a un descenso de las comisuras tanto derecha como izquierda.

La edad de inicio correlacionó negativamente con la medida facial que apunta a la caída de la comisura y a un hundimiento el párpado inferior. Por su parte, el tiempo de evolución de la enfermedad mostró una correlación positiva, estadísticamente significativa, con la latencia a pico del componente R1 del reflejo de parpadeo, con la latencia del intervalo III-V del PEATC y negativamente con la medida del plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla (hundimiento de la mejilla).

La correlación entre las variables neurofisiológicas y faciales mostró que para las medidas que apuntan al hundimiento de las mejillas existe una correlación negativa con la latencia del reflejo T mentoniano y positiva con la amplitud del registro del mismo estudio. También se observó correlación positiva de la duración del potencial del facial con la distancia del plano de Francfort a las comisuras labiales de ambos lados (descenso de las comisuras labiales) y de los componentes R2 ipsi y contralateral del reflejo de parpadeo con la distancia del plano de Izard al punto más deprimido del párpado superior e inferior (profundización del párpado). Todas las correlaciones de estas medidas mantuvieron significación estadística.

En los *sujetos presintomáticos* se observó prolongación de la duración del potencial de los estudios de conducción nerviosa motora de los nervios hipogloso y facial. Se detectó un incremento de la latencia del potencial del reflejo T mentoniano y una prolongación de la latencia del componente R2 tanto ipsi como contralateral del reflejo de parpadeo en los presintomáticos respecto a los controles. Los PEATC se caracterizaron al igual que en los enfermos de SCA2, por poca replicabilidad y morfología inestable.

El tipo facial predominante en los sujetos presintomáticos fue el mesoprosopo, no encontrándose en este caso diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo

control y las principales alteraciones de la morfología facial fueron el aumento en las distancias del plano de Francfort a las comisuras labiales derecha e izquierda que apuntan al una caída de las comisuras labiales.

El análisis de correlación entre las variables de los estudios de conducción nerviosa de los nervios craneales con el tamaño de la expansión poliglutamínica (CAG) mostró una correlación positiva con la duración del potencial del nervio accesorio y negativa con la medida del plano medio sagital al punto mas deprimido de la mejilla derecha (hundimiento de la mejilla), ambas con significación estadística. La edad cronológica correlacionó con las variables neurofisiológicas y faciales, comportándose de forma proporcional con la duración del potencial motor del nervio facial y con las latencias de los componentes R1 y R2 ipsi y contralateral del reflejo de parpadeo; esta correlación fue negativa para las medidas que apuntan a un hundimiento de las mejillas. Además se observó, que para la medida entre plano medio sagital y la comisuras labiales (PMS-CLD y PMS-CLI) existió una correlación negativa con la latencia del reflejo T mentoniano y de la conducción nerviosa del nervio facial; esta última a su vez guardó una correlación directamente proporcional con la medida que apunta al descenso de las comisuras en sentido vertical (PF-CL)

En el *estudio longitudinal realizado en los enfermos*, se demostró un incremento significativo de la latencia y duración de los potenciales que se obtuvieron por la estimulación del nervio facial e hipogloso en el segundo estudio en relación con el primero. Se observó además, prolongación de la latencia del componente R1 y del R2 contralateral del reflejo de parpadeo y en el caso del reflejo T mentoniano la variable que mostró una diferencia altamente significativa fue la latencia.

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

6.1 Estudio transversal de los enfermos y presintomáticos de SCA2

6.1.1 Estudios de conducción nerviosa periférica de nervios craneales

La SCA2 tiene un patrón de herencia autosómico dominante, cada descendiente tiene una probabilidad de un 50% de heredar el gen de la enfermedad; por tanto en cada descendencia de los enfermos existirán sujetos portadores y no portadores de la mutación SCA2. Estas investigaciones se pueden realizar en nuestro país, dada la alta concentración de personas en riesgo de padecer la enfermedad.

La interpretación de los resultados del estudio transversal de la conducción nerviosa periférica motora en los enfermos que se evaluaron en la presente investigación, sugiere la existencia de una lesión mielínica de los nervios hipogloso, accesorio y facial. Similares alteraciones se detectaron en los sujetos presintomáticos de SCA2, donde los hallazgos revelan la existencia de lesión mielínica predominantemente de fibras de pequeño calibre de los nervios hipogloso y facial ya desde estadios subclínicos de la enfermedad, lo que constituye un hallazgo novedoso, de suma importancia no solo para el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, sino también en que se descubren nuevos marcadores para la evaluación de estructuras relacionadas con el tallo cerebral.

En estudios realizados por Velázquez et al ^(7,122) en nervios periféricos espinales, en descendientes asintomáticos portadores de la mutación SCA2, se observó una reducción

tardía, generalmente después de 10 años de iniciada la enfermedad, en la amplitud de los potenciales motores de sujetos enfermos, no así en los presintomáticos portadores de la mutación SCA2. Por tanto, los hallazgos de esta investigación son sugestivos de que las alteraciones pre clínicas se inician primero por los nervios craneales y luego pudieran extenderse a los nervios espinales y otras estructuras. Hay varias razones que sugieren una justificación para esta afirmación:

- El tallo cerebral, es una de las estructuras del SNC donde la ataxina 2 se expresa mayormente y por tanto ejerce un efecto degenerativo más marcado y precoz cuando se compara con las estructuras nerviosas periféricas. ⁽¹²³⁻¹²⁶⁾
- Existen otras evidencias electrofisiológicas pre clínicas del daño a nivel del tallo cerebral tales como enlentecimiento de la velocidad sacádica, prolongación del tiempo de conducción central los PESS de nervio mediano y alteraciones de la morfología y replicabilidad de los PEATC, ^(7,122) que apoyan los hallazgos previamente descritos.

En la SCA2, al igual que en la mayoría de las enfermedades por poliglutaminas (PoliQ) se plantea como posibles mecanismos patogénicos, la conformación anormal susceptible a la agregación de la proteína mutante; provocando así, la formación de inclusiones en las células afectadas. ⁽¹²³⁻¹²⁶⁾ Este mecanismo de agregación explicaría en parte, por qué las neuronas constituyen el blanco primario de la toxicidad poliglutamínica, donde las proteínas implicadas en estos trastornos, se expresan tanto en el tejido cerebral como en los tejidos periféricos. En el caso de este último al ocurrir la mitosis, los agregados se distribuyen entre las células hijas de cada ciclo de división, reduciéndose la carga tóxica de los agregados.

Los estudios moleculares que han analizado los tejidos afectados de los pacientes, han establecido que el umbral patológico para la aparición del fenotipo de la enfermedad y la formación de estas inclusiones, está entre 32 y 40 glutaminas ⁽¹²⁷⁾ y argumentan que cuando el tamaño de la expansión poliglutamínica sobrepasa este umbral patológico, el proceso de agregación ocurre con mayor rapidez, por lo que en pacientes con un mayor número de repeticiones de CAG ⁽¹²⁸⁾ el debut del cuadro clínico es a edades más tempranas y las manifestaciones fenotípicas son mayores.

Kiehl et al ⁽¹²⁹⁾ con la obtención del primer modelo animal knockout para la ataxina 2, mostraron resultados que apoyan la existencia de un mecanismo de ganancia en la función neurotóxica mediada por la ataxina 2 mutante.

Otro aspecto importante para explicar el efecto neurotóxico mediado por la formación de agregados es el secuestro, dentro de estos, de elementos celulares importantes para la sobrevivencia celular, como ocurre con el reclutamiento de chaperonas moleculares y del sistema proteosomal, que pudiera producir efectos inhibitorios del proteosoma. ⁽¹³⁰⁾ Los agregados citoplasmáticos también pueden conducir a una obstrucción física del tráfico axonal, que trae como consecuencia degeneración a este nivel, ⁽¹³¹⁾ planteándose además, que la expansión de glutaminas puede interferir con las funciones normales de otras proteínas presentes. ⁽¹²³⁾

Otros mecanismos descritos por los que parece actuar la Ataxina 2 mutada son: la activación de vías apoptóticas, alteraciones de la expresión génica, ruptura de estructuras subcelulares y afectación de la excitotoxicidad. ⁽¹³²⁾

Estos resultados moleculares pueden constituir el substrato morfológico y funcional que explique las alteraciones en los enfermos y en los presintomáticos detectados por los

estudios que exploran el tallo cerebral. Estos mecanismos fisiopatológicos pueden ser también, la base de otras alteraciones electrofisiológicas presentes en las otras SCA que conforman las poliglutaminopatías.

Podemos sugerir que apoyando las alteraciones electrofisiológicas descritas, existen estudios anatomopatológicos en fallecidos de SCA2, que confirman las alteraciones antes descritas. Estos hallazgos no solo se aprecian en los núcleos de los pares craneales del puente, sino en los nervios periféricos que surgen de ellos. ⁽¹³³⁾ Por su parte, Armstrong et al ⁽¹³⁴⁾ en estudios realizados en enfermos de SCA2 a través de resonancia magnética nuclear evidencian una atrofia cerebelosa y pontina, pérdida neuronal moderada y gliosis en los núcleos motores y sensitivos y en las neuronas de la columna de Clarke.

En estudios electrofisiológicos realizados a pacientes con otras ataxias espinocerebelosas (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA7), ^(135,136) se describen alteraciones en los parámetros medibles de la conducción nerviosa de los nervios peroneo y sural. Estos hallazgos sugieren una lesión axonal probablemente por degeneración de las neuronas de la raíz dorsal.

Estos mecanismos degenerativos parecen presentarse también en otras enfermedades degenerativas, como en las ataxias recesivas y específicamente la de Friedreich, ⁽¹³⁷⁾ donde se describió una lesión axonal de los nervios auditivo, vago e hipogloso, que se expresa clínicamente por debilidad facial, trastornos en el habla y la deglución.

En otras afecciones neurológicas (parálisis de Bell, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) se reportan variaciones en la conducción nerviosa de nervios craneales ^(138,139) y particularmente en los valores de la latencia ^(105,140). En esta última los pares craneales

óptico, facial y auditivo resultan más evidentes las alteraciones neurofisiológicas que las manifestaciones clínicas, lo que probablemente se relacione con un proceso desmielinizante.⁽¹⁴¹⁾ Los estudios de conducción del nervio facial en la parálisis de Bell evidencian una degeneración axonal variable con respuestas normales o con latencia ligeramente prolongada, mientras que la modificación de la amplitud observada en estos casos se corresponde con el grado de lesión axonal y su posible pronóstico,⁽¹⁰⁷⁾ sin considerar los posibles cambios que pudieran ocurrir como consecuencia de procesos regenerativos posteriores⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾

En la neuropatía hereditaria motora y sensitiva de Lom (HMSN-L), se describen hallazgos de la conducción nerviosa que incluye ausencia de respuesta sensitiva y enlentecimiento marcado de la velocidad de conducción motora, incluyendo los de las extremidades superiores, el nervio hipogloso y el facial.⁽¹⁴⁴⁾

Los hallazgos de los estudios neurofisiológicos de nervios craneales reportados en otras poliglutaminopatías y en diversas enfermedades degenerativas,⁽¹³⁷⁾ así como los anatomopatológicos e imagenológicos, contribuyen a explicar los resultados obtenidos en nuestra investigación. Estos complementan los conocimientos que sobre los mecanismos neurodegenerativos que la Ataxina 2, tiene sobre estructuras tanto centrales como periféricas, entre ellas los nervios craneales y donde se ha descrito un efecto neurotóxico, que conduce a la muerte celular y a la neurodegeneración, dependiente del incremento de su concentración celular, con la consiguiente aparición de las alteraciones funcionales del sistema nervioso detectadas a través de los estudios electrofisiológicos desde estadios subclínicos. Esto constituye un resultado significativo, pues además de demostrar que las alteraciones de los nervios craneales son primarias a las que ocurren

en los nervios espinales, brinda una herramienta para el seguimiento del curso evolutivo de la enfermedad en el orden neurofisiológico, permitiendo determinar el momento ideal para iniciar una terapia precoz y específica, que permita retardar el momento de aparición de la enfermedad y modificar su curso evolutivo así como la selección de individuos candidatos para el estudio de genes modificadores o de otros factores ambientales o endógenos, que puedan modificar la edad de inicio y la evolución de la enfermedad.

6.1.2 Reflejo T mentoniano y de parpadeo

Los resultados del estudio del reflejo T mentoniano sugieren la existencia de una lesión mielínica del trigémino en los presintomáticos de la mutación; mientras que en los enfermos de SCA2 existe lesión axonomielínica que involucra probablemente, tanto las porciones aferentes como eferentes este nervio y de sus núcleos.

Los resultados morfológicos,⁽¹¹¹⁾ que describen la pérdida de neuronas y fibras del nervio trigémino, apoyan los hallazgos obtenidos mediante estudios neurofisiológicos practicados en la presente investigación.

En los pacientes con patologías que involucran lesión de la primera neurona, la respuesta de este reflejo es exagerada.⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾

En ataxias dominantes se describe la aplicación combinada del reflejo H y del reflejo T como procedimientos exploratorios de las porciones proximales del aparato neuromuscular y brindan una medida indirecta de la sensibilidad del huso controlado por el sistema motor gamma. Los estudios en pacientes con Atrofia Olivopontocerebelosa (OPCA) mostraron alteraciones del reflejo T.^(7,147) En enfermos con ataxia de Friederich, el reflejo T mentoniano se encuentra normal o hiperactivo, al igual a lo que

ocurre en pacientes con distonía, donde se reportan cambios bien definidos, con facilitación de esta respuesta refleja, aún cuando se exploren segmentos corporales clínicamente no afectados. ⁽¹⁴⁸⁾

Las curvas de excitabilidad del reflejo H, en algunas patologías del SNC o luego de varios meses de ocurrida una lesión, mostraron patrones de recuperación anormalmente rápidos asociados con incrementos del cociente H/M. ^(149,150) Estos patrones difieren de los reportados en pacientes con rigidez parkinsoniana o hipotonía cerebelar. ⁽¹⁵¹⁾ También la exploración del reflejo H es una prueba útil, para el estudio de las polineuropatías ^(152,153), la Polirradiculoneuropatía Aguda Inflamatoria o Síndrome de Guillain Barré Stroll, las radiculopatías, específicamente de la raíz S1, ⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁹⁾ y las plexopatías de diversa etiología, entre otras patologías. ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾ Algunos autores han descrito su uso en pacientes portadores de enfermedad de Huntington. ⁽¹⁶³⁾

Así también, se ha descrito exaltación del reflejo mandibular en pacientes con parálisis pseudobulbar, ⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁷⁾ y con esclerosis múltiple. ⁽¹⁶⁸⁾

Velázquez et al detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los enfermos y los controles. Estas se caracterizaron, al igual que las obtenidas en nuestra investigación, por el incremento de la latencia y la disminución de la amplitud. ^(7,21)

Los resultados de los estudios electrofisiológicos del reflejo de parpadeo de este estudio, mostraron prolongación de la latencia del componente R2 ipsi y contralateral tanto en los sujetos enfermos como en los presintomáticos. Esto sugiere una lesión polineuronal a nivel del puente, que evidencia un retardo en la conducción de las interneuronas cruzadas asociado o no, a un retardo eferente; constituyendo otra evidencia significativa de la existencia de alteraciones tempranas en las SCA2.

En todos los sujetos estudiados se obtuvieron los potenciales del reflejo de parpadeo y no se constataron alteraciones de la amplitud. Estos resultados son una evidencia de que la naturaleza de la lesión es de tipo mielínica, además de sugerir que el tallo cerebral está precozmente afectado; sin embargo, en la bibliografía revisada no hemos encontrado reportes que permitan comparar nuestros hallazgos con otros resultados en Ataxias Espinocerebelosas dominantes u otras patologías en estadios pre clínicos, siendo nuestro trabajo uno de los primeros, en describir tales alteraciones.

La respuesta de parpadeo se obtiene mediante estímulo eléctrico o mecánico del nervio supraorbitario, rama oftálmica del trigémino y constituye, conjuntamente con la electromiografía, las técnicas para evaluar la transmisión nerviosa a través de la porción intracraneana del nervio facial; de modo que el análisis del componente R2, permitirá discriminar si el arco reflejo afectado es el aferente o eferente. Si fuera el nervio facial el comprometido, el R2 estará retardado o ausente solamente en el lado afectado, mientras que si la lesión es del trigémino el R2 se alteraría bilateralmente. ⁽¹⁰⁶⁾

En sujetos con SCA2 se ha reportado atrofia estructural con pérdida marcada de las neuronas de los núcleos propios del puente, entre ellos el oculomotor y que explican las alteraciones funcionales como consecuencia del deterioro de las estructuras generadoras de los componentes del reflejo de parpadeo, al igual que ocurre en otras enfermedades degenerativas espinocerebelosas donde se reportan importantes daños a nivel del tronco cerebral. ^(110,169)

Los estudios de tomografía y resonancia magnética reportadas por Inagaki et al ⁽¹⁷⁰⁾, para observar los cambios metabólicos del cerebro en dos enfermos y en tres descendientes asintomáticos portadores de Ataxia SCA2, demostraron la disminución

del metabolismo de la glucosa en el cerebelo y en el puente en dos enfermos y en dos de los portadores asintomáticos. La resonancia magnética mostró cambios atróficos en el cerebelo y/o el puente, en los enfermos y en uno de los sujetos asintomáticos. Esto sugiere, que los defectos metabólicos y atróficos de estructuras cerebelosas y pontinas pueden ocurrir en etapas presintomáticas de la enfermedad.

De forma general, las alteraciones en la porción sensorial del nervio trigémino pudieran obedecer a igual mecanismo fisiopatológico que la observada en nervios espinales descrita por Velázquez et al ⁽²¹⁾. Estas pueden relacionarse con degeneración de las neuronas del ganglio trigeminal (ganglio de Gasser) que provoca pérdida de las fibras nerviosas con traducción electrofisiológica dada por una disminución de la amplitud y prolongación de la latencia del potencial.

Sin embargo, en otras ataxias dominantes, se reporta una lesión mielínica pura, a diferencia de nuestros hallazgos, donde consideramos la lesión del trigémino como mixta. En la de Friedreich los resultados del reflejo de parpadeo mostraron una respuesta normal.

En otras patologías neurológicas, la medición de este reflejo ha sido igualmente de utilidad evaluativa para el estudio de la integridad de la vía trigémino facial. ⁽¹⁷¹⁻¹⁷³⁾

En pacientes con HMSN-L, ⁽¹⁴⁴⁾ se observaron latencias prolongadas en los tres componentes en el reflejo de parpadeo. Estos resultados sugieren que esta patología representa una neuropatía desmielinizante que provoca una pérdida axonal severa y temprana.

En pacientes tratados con interferón alfa ⁽¹⁷⁴⁾, se ha observado el desarrollo de una neuropatía sensitiva del trigémino, cuyas manifestaciones clínicas neurológicas se

limitaban a hipoestesia de las tres ramas de este nervio principalmente de las ramas maxilar y mandibular con disminución del reflejo corneal. Los estudios electrofisiológicos (EMG, reflejo maseterino y de parpadeo) confirmaron la existencia de un defecto periférico aferente.

En general, los resultados del estudio del reflejo T mentoniano y de parpadeo sugieren la existencia de una lesión axonomielínica del nervio trigémino en los enfermos de SCA2 y mielínica en el caso de los presintomáticos, que involucra tanto las porciones aferentes como eferentes del mismo y de los núcleos que los generan, así como lesión polineuronal del puente en los enfermos y presintomáticos de SCA2, pudiendo obedecer esto al efecto degenerativo y neurotóxico que la ataxina 2 ejerce sobre las estructuras generadoras de estos reflejos en el tallo cerebral desde estadios presintomáticos de la enfermedad, con su consiguiente expresión electrofisiológica.

6.1.3 PEATC y alteraciones de la vía auditiva en el tronco cerebral

Los potenciales evocados son el registro de los cambios de voltaje generados en el cerebro, vías sensitivas u órganos receptores tras la presentación de un estímulo breve de cualquier modalidad, para lo que se requiere de la promediación y han cobrado un merecido valor en el terreno clínico, para el análisis cuantitativo del estado anatómofuncional del sistema nervioso. ⁽¹⁷⁵⁾

Los PEATC son ampliamente utilizados para evaluar la vía auditiva en diversas afecciones degenerativas y dentro de estas, las ataxias hereditarias no constituyen una excepción. ^(57,176-178) Sus disfunciones en nuestra investigación, evidenciaron alteraciones electrofisiológicas consistentes en: poca replicabilidad y morfologías inestables con conservación de las latencias absolutas de las ondas I, III y V en los enfermos y

descendientes presintomáticos, que evidencian dispersión temporal de los potenciales en su paso a través del tronco cerebral probablemente condicionado por una lesión intraxial a nivel de la protuberancia.

Velázquez et al obtuvieron, iguales resultados con lesión axonomielínica, consistente en poca replicabilidad y morfología inestable, con latencias absolutas e interpicos normales.

^(7,57) En general, los reportes de los resultados de los PEATC en pacientes con ataxias hereditarias son controvertidos, debido a la no homogeneidad de los enfermos estudiados a causa de diferentes criterios de clasificación empleados para definirla y no tener en consideración el estadio evolutivo de la enfermedad al momento del estudio.
(179-182)

En pacientes con ataxias espinocerebelosas tipo 1 y 2 ⁽¹⁸³⁾ existe, en la mitad de los casos, PEATC anormales (50% de los SCA1, 42% de los SCA2). Las principales alteraciones consistieron en la pérdida de algunas ondas o prolongación de los intervalos interpicos, no encontrándose diferencias intergrupos.

Manganelli et al ⁽¹⁸⁴⁾ en el 2006, reportaron PEATC anormales en 9 pacientes con SCA17 describiendo una lesión de tipo central; mientras que en iguales pacientes Sataya-Murti et al ⁽¹⁸⁵⁾ en 1980, encontraron PEATC normales.

Hoche ⁽¹⁷⁶⁾ observó en cortes histológicos seriados del tallo cerebral en pacientes con SCA2, 3 y 7, el compromiso de los núcleos auditivos; así como pérdida marcada de fibras mielínicas en el trayecto del nervio por el tallo cerebral a nivel del lemnisco lateral y cuerpo trapezoide. Klockgether ⁽¹⁸⁶⁾ señala alteraciones de los PEATC en menos de la mitad de los pacientes con SCA2.

Hellenbroich ⁽¹⁸²⁾ encontró PEATC anormales en pacientes con ataxia hereditaria dominante (SCA4), a menudo con latencias prolongadas en correspondencia con alteraciones anatomopatológicas caracterizadas por desmielinización de fibras nerviosas del tallo cerebral que incluye pérdida neuronal marcada de los núcleos auditivos del tallo cerebral.

González Díaz et al, ⁽¹⁸⁷⁾ reportaron PEATC normales en 5 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, solo en 1 se observó desaparición de las ondas I y IV; sin embargo las latencias interpicos fueron normales.

Varios investigadores ^(183,188) se refirieron al valor de los métodos inocuos, como la MRI y los PEATC, en estos pacientes, y demostraron el enlentecimiento en la conducción a lo largo de la vía auditiva en diferentes estructuras, como el complejo olivar superior y los núcleos cocleares.

Rance et al ⁽¹⁸¹⁾ encontraron que de los 10 pacientes con ataxia de Friedreich estudiados, 3 mostraban alteraciones de los PEATC (neuropatía auditiva). Peña et al ⁽¹⁸⁹⁾ reportan que entre las degeneraciones espinocerebelosas, la Ataxia de Friedreich, es la que más alteraciones de los PEATC presenta, caracterizadas por ausencia de la onda I y en varios casos de todas las ondas, así como prolongación de todos los intervalos interpicos. Reporta además, prolongación del intervalo I-III en la neuropatía hereditaria sensitivo-motora con otras alteraciones como caída de la amplitud del componente (relación de las amplitudes de las ondas V y I) en un 55% de los casos con Esclerosis Múltiple, prolongación de los intervalos íterpicos en el 13% o la presencia de ambas anormalidades en un 33% de ellos y destacó la importancia de los PEATC para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades degenerativas, ⁽¹⁹⁰⁾

Estudios anatomopatológicos realizados recientemente en pacientes con SCA2 ^(177, 191,192) demostraron la implicación de la vía auditiva a nivel del tronco cerebral, junto con la visual y núcleos de relevo de la vía dorsal lentiscal de la médula espinal y tálamo; así como la asociación existente entre la enfermedad y la pérdida extensiva de materia blanca en estructuras centrales. Por otro lado también se ha determinado que en la SCA2 no solo se muestra una neuropatía sensorial sino que a esta además se asocia una afectación neural motora. ⁽¹⁹³⁾

Gordon sugirió que la latencia absoluta de los PEATC varía con el umbral auditivo, ⁽¹⁹⁴⁾ mientras que las interpicos y la morfología dependen de las anomalías del tronco cerebral.

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio concuerdan en gran medida con lo reportado por estos autores en otras enfermedades neurológicas, ataxias recesivas y espinocerebelosas y en particular la SCA2, donde se detecta un compromiso de la vía auditiva a nivel del tronco cerebral manifestada por poca replicabilidad y morfologías inestables, que evidencian dispersión temporal de los potenciales en su paso a través del tronco cerebral probablemente condicionado por una lesión axonomielínica intraxial a nivel de la protuberancia, alteraciones que aparecen antes del debut del cuadro clínico de la enfermedad y que pueden ser detectadas electrofisiológicamente, y ofrecen una herramienta más para el seguimiento evolutivo de la misma.

6.1.4 Examen facial

La fascies es el marcador por excelencia, que nos define como individuos en los contactos interpersonales y en la que cada una de sus mitades (derecha e izquierda)

posee idénticas estructuras, donde los ojos y la boca juegan un papel fundamental ^(195,196) y se integran todas las funciones o influencias del SNC.

La inervación de la musculatura facial procede de neuronas motoras periféricas situadas en núcleos motores o grupos neuronales ipsilaterales a lo largo del tallo cerebral (pedúnculos, protuberancia y bulbo), con excepción del IV par. Las modificaciones del tono y trefismo muscular, originan cambios de la fascies, por lo que se infiere que, el aspecto normal de la misma depende de la integridad de los músculos y nervios, así como del estado de las estructuras del SNC que las controlan. Las lesiones originadas en estructuras periféricas producen más frecuentemente alteraciones de una hemicara, en tanto que las alteraciones de las estructuras del SNC producen con más frecuencia trastornos globales de la fascies. ⁽¹⁹⁷⁻²⁰⁰⁾

En los pacientes cubanos con SCA2 se describen cualitativamente, alteraciones de la fascies caracterizadas por hendiduras palpebrales exageradamente abiertas, atrofia de los músculos buccinador, temporal y orbitarios lo que confiere a estos una expresión parecida a una persona asustada. Esto llevó a que a esta expresión característica del paciente atáxico se le denominara “fascie de asombro”. ⁽⁷⁾

Hasta el presente no se han practicado mediciones cuantitativas que permitan objetivizar estos hallazgos lo que nos motivó a realizarlas y tratar de aportar un procedimiento adicional de evaluación clínica, describiendo los sitios más afectados. Nuestros hallazgos evidenciaron que las zonas mayormente involucradas son las correspondientes a los músculos peri orales, peri orbitarios y maseterinos. El tipo facial predominante fue el mesoprosopo, no existieron referencias bibliográficas previas reportadas. Estos

resultados confirman objetivamente la atrofia de grupos musculares del macizo facial, como expresión del daño de las estructuras del tallo que degeneran en estos pacientes.

Dada las importantes alteraciones encontradas en la fascias de los enfermos de SCA2, los que aparecen tempranamente según los reportes clínicos, resulta de gran importancia el estudio pre clínico de la misma en los portadores asintomáticos de la mutación SCA2.

El estudio de los sujetos presintomáticos, demostró que el tipo facial predominante fue el mesoprosopo, al igual que ocurrió con los sujetos enfermos y los controles, esto indica que el tipo de cara no está influenciado por la enfermedad ni se modifica con el curso evolutivo de la misma.

La principal alteración en la morfología facial que se encontró, fue el aumento de la distancia del plano de Francfort a la comisura labial tanto derecha como izquierda, lo cual implica una caída de las comisuras labiales, como consecuencia de la atrofia del orbicular de los labios, similar a como ocurre en los enfermos de SCA2. Esto indica que las alteraciones de la morfología facial se manifiestan ya desde estadios pre clínicos de la enfermedad, las que pueden estar dadas, por las alteraciones de las estructuras neuronales centrales ⁽³⁶⁾ como el cerebelo y la protuberancia, entre otras; donde se han descrito trastornos degenerativos que pueden traer consigo manifestaciones en la fascias. Por todo esto, es importante destacar el valor de este tipo de estudio, pues las alteraciones morfológicas encontradas en los descendientes asintomáticos de SCA2, pueden constituir un marcador subclínico o predictivo de la enfermedad.

Velázquez et al describen entre las características clínicas encontradas en enfermos de SCA2 la existencia de atrofia facial en un 83,2 % de la población. ^(7, 57)

Lee ⁽²⁰¹⁾ describe, en estudios en pacientes atáxicos coreanos, debilidad facial moderada y reporta la existencia de atrofia óptica en solo dos de estos pacientes. Klockgether ⁽¹⁸⁶⁾ describe alteraciones que caracterizan la SCA1, 2 y 3 las que presentan diferentes características fenotípicas; planteando la existencia de un compromiso de la musculatura facial además de otras alteraciones típicas de estas afecciones.

En resumen, las alteraciones de la morfología facial detectadas en los enfermos y presintomáticos de de SCA2, se corresponden con atrofia de los músculos peri orales, peri orbitarios y maseterinos, manifestándose por descenso de las comisuras labiales, profundización de los párpados (fundamentalmente el inferior) y de las mejillas, siendo esta investigación el primer reporte de la cuantificación de las alteraciones descritas en los sujetos portadores de la mutación SCA2. Estas se producen posiblemente, como expresión de las alteraciones existentes en estructuras del sistema nervioso, tales como los nervios craneales, tanto sus núcleos como los nervios periféricos, detectadas a través de estudios morfométricos anatomopatológicos ⁽¹⁴⁴⁾ y neurofisiológicos y constituyen otra manifestación fisiopatológica, del efecto neurotóxico y neurodegenerativo de la Ataxina 2 mutada sobre estas estructuras.

6.1.5 Análisis discriminante entre sanos, presintomáticos y enfermos

El análisis discriminante demostró la existencia de diferencias significativas entre los sujetos controles, los presintomáticos y los enfermos, los que se comportaron como tres grupos independientes. El porcentaje de clasificación por grupo fue bueno en los tres grupos, con los mejores porcentajes en los enfermos y los controles. En el caso de los presintomáticos fue menor, donde la mayoría clasificó dentro de su grupo (28 sujetos); 9 sujetos clasificaron en el grupo de los controles y 5 como enfermos, lo cual

probablemente estuvo dado por varios factores como el tamaño del CAG. Especialmente, en el rango de 32-36 CAG la penetrancia, o sea la presencia o no del fenotipo SCA2, es menor que en el de 37-75 CAG en pacientes cubanos ^(7,21,53,127,132). Este efecto del CAG tiene su repercusión en el nivel de carga poliglutamínica tóxica de la ataxina 2, que se entiende bien como nivel de expresión de la proteína ^(202,203) ó del mosaicismo somático presente en el SNC de pacientes con SCA2. ⁽¹⁹⁾ Explicaciones alternativas pudieran ser la presencia de genes modificadores que modulan la expresión fenotípica en ambos sentidos, bien acentuando o disminuyendo la toxicidad de la ataxina 2 y no es despreciable la acción del ambiente. Se ha visto que los alelos largos de los genes que codifican para la subunidad alfa1 de los canales de Calcio -CACNA1- y para la ataxina 3 acentúan el fenotipo adelantando el debut de la enfermedad en pacientes cubanos con CAG similares ⁽¹⁹⁾ Estas explicaciones son relevantes tanto para el comportamiento de presintomáticos y de enfermos.

Otro factor posible es el que tiempo que restaba a estos sujetos para enfermar y el estrés oxidativo que pueden resultar en que desde el punto de vista neurofisiológico y de la morfología facial, algunos sujetos se comportan como sanos y otros como enfermos. ^(123-128, 132,170)

La distancia de Mahalanobis comprobó que el grupo que más se diferencia de los controles fue el de los enfermos de SCA2 y son además las variables latencia y duración de los estudios de conducción nerviosa y la latencia y la amplitud del reflejo T mentoniano las que más aportan a la hora de establecer las diferencias intergrupos y que coinciden con las variables que más se afectan en estos pacientes.

6.1.6 Correlación entre variables en enfermos y presintomáticos

1) Correlación entre la edad, la edad de inicio, el tiempo de evolución de la enfermedad, SCORE total, el tamaño de la expansión poliglutamínica y las variables faciales y morfométricas faciales.

En la investigación se demostró una correlación inversa significativa entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de la enfermedad de la SCA2, que corroboró que el debut de la SCA2 está fuertemente influenciado por el tamaño de la expansión poliglutamínica, resultando este el factor determinante en más del 60% de la variabilidad fenotípica de la enfermedad.

Asimismo se encontró en los sujetos enfermos, una correlación positiva estadísticamente significativa, del CAG con el SCORE total y con la latencia motora del nervio facial mientras que en los presintomáticos, el número de repeticiones de CAG del alelo patológico mostró que mantenía una relación positiva significativa con la duración del potencial del XI par craneal (nervio accesorio). Así también, correlacionó de forma negativa, con la medida facial que va desde el plano Francfort a la comisura labial, que indica una caída de las comisuras labiales por atrofia de los músculos peri orales, sugerente de que el tamaño de la expansión poliglutamínica se relaciona con la degeneración de las estructuras periféricas y centrales del sistema nervioso y con las alteraciones de la morfología facial.

Además estos resultados obtenidos, demuestran la relación existente entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de la enfermedad, así como entre el CAG y el puntaje total de la escala clínica (SCORE) y las variable neurofisiológicas y morfológicas faciales y explican la hipótesis ⁽¹²⁷⁾ que plantea que, en pacientes con un

mayor CAG se produce mayor agregación con un concomitante comienzo de la enfermedad más temprano y un cuadro clínico más severo, que se traduce en un fenotipo de la enfermedad más marcado, con mayor puntaje en el SCORE total de la escala clínica, mayores alteraciones de los estudios neurofisiológicos y de la morfología facial. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por otros autores, como Santos et al ^(40,41,50) que apuntan una correlación inversa entre el número de repeticiones de CAG y la edad de inicio de la enfermedad. Velázquez et al ⁽²¹⁾ señalan que en la SCA2, al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington (HD), la atrofia dentado-rubro-pálido-Luysiana (DRPLA), la atrofia espinobulbar muscular (SBMA), SCA1, SCA3, SCA6, SCA7 y la SCA17, el tamaño de la expansión poliglutamínica tiene una fuerte influencia sobre la edad de inicio y la severidad de la enfermedad.

Rakowicz et al ⁽²⁰²⁾ estudiaron 44 pacientes con SCA2 confirmadas molecularmente, con el objetivo de evaluar las diferencias entre el fenotipo y el genotipo basados en datos del examen clínico (ICARS) y los hallazgos electrofisiológicos de las vías visuales, auditivas y electroencefalográficas (EEG) en comparación con el grado de atrofia cerebral y cerebelosa obtenidas a través de la resonancia magnética. Los resultados mostraron, una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad de inicio de la enfermedad y el número de repeticiones de CAG.

Por su parte, se detectó correlación entre la edad cronológica de los presintomáticos con la duración del potencial motor del nervio facial y con todas las variables del reflejo de parpadeo, así como con varias medidas faciales que apuntan a una caída de los párpados y hundimiento de las mejillas por atrofia de los músculos maseterinos y peri orbitarios,

similar a como ocurre en los enfermos de SCA2 donde se relaciona con la latencia del potencial del reflejo T mentoniano y con las medidas faciales que apuntan al descenso de las comisuras y hundimiento de las mejillas.

Se detectó también una correlación positiva significativa entre la edad de inicio de la enfermedad y la distancia del Plano de Izard al punto más deprimido del párpado inferior y una correlación negativa significativa con la medida del Plano de Francfort a la comisura labial, que se expresa clínicamente por atrofia orbitaria y peri oral.

En referencia a la relación entre el tiempo de evolución y las variables electrofisiológicas, observamos una correlación positiva con la latencia del componente R1 del reflejo de parpadeo, con la latencia del intervalo III-V del PEATC y una correlación negativa significativa con la medida del Plano medio sagital al punto más deprimido de la mejilla.

Estos resultados sugieren que las variables de los estudios de conducción de los nervios craneales, los PEATC y las características faciales, varían en dependencia de la edad de inicio y del tiempo de evolución, es decir, a mayor tiempo de evolución, mayores alteraciones funcionales del tallo cerebral. En la SCA, igual a como ocurre en patologías que se producen como resultado de un defecto genético que ocasiona la expansión anómala de glutaminas y la formación de una ataxina mutada, el tiempo de exposición de la neurona a esta proteína, que puede suponer varias décadas, juega un papel fundamental. ⁽²⁰³⁾

Nuestros resultados sugieren que una edad de inicio más temprano y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad suponen un mayor deterioro de las estructuras nerviosas tanto centrales como periféricas y de los músculos, como resultado de un mayor tiempo

de exposición a los efectos tóxicos de la proteína mutada; lo cual se manifiesta con mayores alteraciones fenotípicas cuantificables electrofisiológicamente y por medio de fotografías. Además la influencia de la edad, la edad de inicio y el tiempo de evolución sobre el fenotipo de la SCA2 detectada en esta investigación pudiera sugerir la participación de otros factores, no dependientes solamente de la mutación, en las manifestaciones clínicas y severidad de la enfermedad,⁽¹⁹⁾ tales como la influencia de genes modificadores, factores ambientales, deficiencia de algunos oligoelementos como el hierro y el zinc y al estrés oxidativo, entre otros.

No se encontraron referencias bibliográficas de mediciones faciales cuantitativas en sujetos con ataxias espinocerebelosas que permitan comparar los resultados de la presente investigación, por lo cual este constituye el primer reporte de las alteraciones cuantitativas faciales existentes en la población cubana afectada por SCA2 y de hecho constituyen importantes referencias para el seguimiento evolutivo de los enfermos y su evaluación terapéutica.

2) Correlación entre las variables neurofisiológicas y faciales

La correlación encontrada entre las variables neurofisiológicas y faciales sugiere que las alteraciones funcionales (motoras) que se producen en estos nervios traen consigo alteraciones de las estructuras de la cara, en este caso profundización de las mejillas y los párpados y caída de las comisuras labiales, por atrofia de los músculos peri orbitarios, maseteros y peri orales.^(7,21)

Otros autores plantean⁽¹⁹⁹⁻²⁰²⁾ que las modificaciones que se producen en el tono muscular, originan modificaciones en la estructura facial, por lo que, la integridad de los

músculos, nervios y del SNC juegan un papel fundamental en el aspecto normal de la misma.

Los cambios observados en la morfología facial son de gran valor, pues son un indicador de que estos cambios comienzan a manifestarse desde etapas pre clínicas de la enfermedad, como resultado de las alteraciones motoras que se producen en los nervios que las inervan, haciéndose más marcadas en aquellos sujetos que muestran mayores alteraciones desde el punto de vista neurofisiológico. El diagnóstico de estas alteraciones puede ayudar a sugerir un diagnóstico temprano, pero además es posible orientar de forma más directa algunos tratamientos rehabilitadores mioterapéuticos sobre las estructuras del complejo buco facial, al conocer donde se producen las alteraciones.

6.2 Estudio longitudinal

El estudio longitudinal contribuyó a la identificación de los cambios de las variables neurofisiológicas a través del tiempo, además, de proveer de una evidencia de los cambios o alteraciones registradas intra e interindividuales y del tiempo necesario para que estas estructuras se modifiquen.

6.2.1 Conducción nerviosa de los nervios craneales

Este estudio evolutivo, luego de 1 año del primer examen de estos pacientes, evidenció un incremento mayor de las latencias y la duración en los potenciales de los nervios hipogloso y facial en relación con el primer estudio. En el caso del nervio accesorio, se produjo además la caída de la amplitud del potencial motor en el segundo estudio, sin llegar a producirse alteración del área bajo la curva.

Estos hallazgos sugieren la existencia de fenómenos progresivos de desmielinización en los nervios craneales examinados en relación con el primer estudio. Esta degeneración se

presenta tempranamente, lo que indica que fisiopatológicamente los cambios funcionales y anatómicos ocurren de forma precoz lo que corrobora la severidad de la SCA2 con relación con otras Ataxias Espinocerebelosas.

En la literatura revisada hasta el año 2006 solo aparecen escasos reportes referentes al tema. Velázquez et al ^(21,41) realizaron un seguimiento evolutivo durante 20 años, en el que examinaron el comportamiento de la porción motora y sensitiva de los nervios: mediano, peroneo profundo y sural; ^(7,22,40,58) demostrando la disminución precoz, en la amplitud de los potenciales sensitivos, mientras que las motoras se observaron tardíamente, con un período de aproximadamente 10 años del debut sintomático de la enfermedad y caracterizado por la reducción de la amplitud motora con prolongación de latencia, lo cual confirma nuestros resultados, donde el daño motor es mayor es a nivel del tallo cerebral constituyendo, la presente investigación, el primer estudio que evalúa el comportamiento funcional de los nervios craneales, en sus porciones periféricas y proximales, que se realiza en una enfermedad neurológica hereditaria de inicio tardío.

6.2.2 Reflejo de parpadeo y T mentoniano

Los resultados que se obtuvieron en el estudio longitudinal del reflejo T mentoniano, mostraron variaciones entre los exámenes practicados. Estos consistieron en una prolongación de la latencia del reflejo en el segundo estudio en relación con el inicial, que corrobora el tipo de lesión encontrada en el trigémino, mientras que la amplitud no se modificó, lo que pudiera sugerir que progresa más la desmielinización que el daño axonal.

El estudio evolutivo de reflejo de parpadeo demostró alteraciones de las latencias del componente R1, así como prolongación de la latencia del componente R2 contralateral

en el segundo estudio, el que corroboró los hallazgos observados en el estudio transversal e hizo evidente que los cambios degenerativos a nivel del tallo cerebral pueden ser detectados con periodicidad anual.

Investigaciones adicionales ⁽¹⁷⁴⁾ reportan alteraciones neurofisiológicas del reflejo de parpadeo en pacientes con el síndrome de Tourette, con prolongación de la duración media del R2, sin alteraciones de las latencias ni de las amplitudes de los componentes R1 y R2; no correlacionado con el grado de severidad del cuadro clínico.

Agostino et al ⁽²⁰⁴⁾ estudiaron pacientes con enfermedad de Parkinson y encontraron que en los pacientes con enfermedad de Parkinson, el parpadeo y los movimientos peri orales espontáneos se mostraban disminuidos, mientras que en los que padecían de distonía focal y generalizada estos estaban aumentados en comparación con los sujetos controles. También se observó que los principales cambios observados en el reflejo de parpadeo eran en los pacientes con distonía focal segmentaria ⁽²⁰⁵⁾

Los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson, ^(206,207) demostraron que la hiperexcitabilidad del reflejo de parpadeo constituye un signo cardinal de esta enfermedad, donde los ganglios basales modifican su excitabilidad, al menos por dos mecanismos: uno relacionado con el grado de actividad de la sustancia nigra reticulada y del globo pálido, que modificando el impulso talámico a la corteza cerebral condiciona variaciones del control cortical del circuito del reflejo de parpadeo vía tallo cerebral, o por vía alternativa, partiendo igualmente del grado de actividad de las neuronas de la sustancia nigra reticulada, actuando inhibitoriamente sobre el colículo superior, las que modifican el control de los circuitos del reflejo de parpadeo por la vía tecto-bulbar.

En pacientes con parálisis de facial, ⁽²⁰⁸⁾ se detectó que la amplitud de varios de los componentes del reflejo de parpadeo estaban disminuidos. Constituyeron la exploración temprana de este reflejo y el examen clínico, dos factores de gran valor pronóstico.

Por otro lado, en la mayoría de los pacientes con disgenesia tronco encefálica (síndromes Moebius, Pierre Robin y Cogan) ⁽²⁰⁹⁾ estudiados por Roig Quilis se encontraron, respuestas variables de alguno de los componentes del reflejo de parpadeo. En el estudio neuropatológico macroscópico de estos pacientes, no se apreciaron anomalías del encéfalo excepto una ligera atrofia del tronco cerebral. Al microscopio, se apreció pérdida neuronal y gliosis en los núcleos de los pares craneales troclear, facial, auditivo y glossofaríngeo, junto con gliosis en la formación reticular medial de la médula oblongada con conservación del resto de las estructuras.

Estos resultados demuestran, en conclusión, que los cambios degenerativos (axonales, mielínicos o mixtos) observados tanto en los estudios de conducción nerviosa como en el reflejo T mentoniano y el de parpadeo, progresan con una periodicidad anual; permitiendo un aporte al conocimiento fisiopatológico de la SCA2 ya que en los estudios previos, referentes a nervios periféricos espinales y vías sensoriales, así como las manifestaciones clínicas, los hallazgos se reportaban cada 2,5 años. ⁽⁷⁾

En la literatura revisada no existen reportes de estudios longitudinales de nervios craneales en cuanto a conducción nerviosa periférica, reflejo T mentoniano y de parpadeo, entre otras en ninguna de las poliglutaminopatías. Esto puede estar relacionado con la baja prevalencia de la enfermedad en otras latitudes y a lo difícil que resulta la continuidad de investigaciones de esta naturaleza. Sin embargo, cuando analizamos otros exámenes neurofisiológicos que evalúan los cambios degenerativos en

función del tiempo, aparecen solo trabajos de Velázquez et al ^(7,21,40), en los que se describen alteraciones motoras en los nervios espinales desde 9 años antes de enfermar hasta 13 años posteriores a la misma. Estos hallazgos sugieren que hay alteraciones de la primera y segunda motoneurona, pero que son muy tardías, generalmente aparecen después de los 10 años de evolución y que la progresión ocurre cada 3 años aproximadamente. Por tanto, la presente investigación agrega elementos de novedad al patrón evolutivo degenerativo de los nervios craneales en la SCA2.

CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. En los enfermos y descendientes presintomáticos de ataxia espinocerebelosa tipo 2 existen alteraciones de nervios craneales sensitivos y motores, con lesión mielínica de los nervios hipogloso, accesorio y facial y axonomielínica del trigémino. Los PEATC evidencian la existencia de dispersión temporal de los potenciales en su paso a través del tronco cerebral, debido a la existencia de una lesión intraxial de la protuberancia; mientras que el reflejo T mentoniano y el de parpadeo sugieren lesión poli neuronal del puente. Estas lesiones de tipo mielínica están presentes en los descendientes asintomáticos en los nervios trigémino, facial e hipogloso como expresión del efecto neurodegenerativo y neurotóxico de la ataxina 2 sobre estas estructuras, además de existir también lesión axonomielínica a nivel intraxial del tallo cerebral.
2. Las principales alteraciones de la morfología facial fueron la atrofia de los músculos peri orbitarios, peri orales y del masetero. Estas son de mayor intensidad en los pacientes que presentaron mayores alteraciones en los estudios de conducción nerviosa. El índice facial morfológico no permite establecer diferencias entre los enfermos ni portadores asintomáticos de la SCA2, de los sujetos controles.

3. Las alteraciones de los nervios craneales se intensifican con el transcurso del tiempo y evolucionan aproximadamente cada un año, lo que refleja la severidad del proceso degenerativo a nivel del tallo cerebral.
4. El aumento del tamaño de la expansión poliglutamínica se traduce en un fenotipo de la enfermedad más marcado, con mayor puntaje en el SCORE total de la escala clínica, mayores alteraciones de los estudios neurofisiológicos y de la morfología facial.

CAPÍTULO 7. RECOMENDACIONES

8 RECOMENDACIONES

1. Utilizar este sistema de evaluación electrofisiológico conjuntamente con el patrón neurofisiológico, para el estudio de los pacientes sometidos a cualquier forma de intervención terapéutica experimental, tratamientos de rehabilitación y para la selección de individuos candidatos a estudios de factores modificadores de la edad de inicio y el curso evolutivo de la enfermedad.
2. Utilizar estas técnicas de evaluación electrofisiológicas y morfométricas en estudios de seguimiento y de intervención en sujetos presintomáticos.
3. Elaborar programas de entrenamiento que posibiliten la aplicación combinada de estudios morfométricos y electrofisiológicos en nuevos proyectos.

***9. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS DEL
AUTOR***

9 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS DEL AUTOR

- **Jacqueline Medrano Montero**, Luis Velázquez Pérez, Nalia canales Ochoa. Conducción nerviosa del facial: relación con el tipo de cara. Artículo original. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(3): 207-211.
- **Jacqueline Medrano Montero**, Luis Velázquez Pérez, Nalia canales Ochoa. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. Estudios de conducción nerviosa del nervio hipogloso. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7(5): 380-384
- **J. Medrano Montero**, L.C. Velázquez Pérez, N. Canales Ochoa, L.E. Almaguer Mederos. Electrophysiological nerves pattern in patients and asymptomatic carriers with Spinocerebellar Ataxia type 2 (SCA2). *Society Proceedings / Clinical Neurophysiology* 119 (2008) e99–e164 e135. doi:10.1016/j.clinph.2008.04.158
- **J. Medrano Montero**, L. Velázquez Pérez, N. Canales Ochoa, Y. González Zaldívar. Involvement of cranial nerves in patients and pre-symptomatic relatives in SCA2: a neurophysiologic follow-up study in 232 subjects. *Abstracts of the 5th Latin American Congress of Clinical Neurophysiology / Clinical Neurophysiology* 2008; 119(2): S143–S177
- **J. Medrano-Montero**, L. Velázquez-Pérez, N. Canales-Ochoa, R. Rodríguez-Labrada, Y. González-Zaldívar. Electroneurografía de nervios craneales en ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol* 2009; 49(5): 278-279.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klockgether T. Parkinsonism & related disorders. Ataxias. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13 Suppl 3: S391-4.
2. Schmahmann JD. Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2004; 16: 367-378.
3. Baris H, Legum C, Levin L, Magal N, Drasinover V, Tan WH, Halpern GJ, Shohat T, et al. A putative new locus for an autosomal recessive cerebellar ataxia syndrome on chromosome 22q11. Clin Genet 2005; 68(2): 185-7.
4. Bichelmeier U, Schmidt T, Hübener J, Boy J, Rüttiger L, Häbig K, Poths S, Bonin M, et al. Nuclear Localization of Ataxin-3 Is Required for the Manifestation of Symptoms in SCA3: In Vivo Evidence. J. Neurosci 2007; 27(28): 7418-7428.
5. Lu CS, Chou YHW, Kuo PC, Chang HC, Weng YH. The Parkinsonian Phenotype of Spinocerebellar Ataxia Type 2. Arch Neurol 2004; 61: 35-38.
6. Tallaksen CM. Hereditary ataxias. Tidsskr Nor Laegeforen 2008; 128(17): 1977-80
7. Velázquez Pérez L. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad. 1ra ed. Holguín: Ed Ediciones Holguín, 2006. ISBN 959-221-202-3.

8. Asaka T, Yokoji H, Ito J, Yamaguchi K, Matsushima A. Autosomal recessive ataxia with peripheral neuropathy and elevated AFP: novel mutations in SETX. *Neurology* 2006; 66: 1580-1.
9. Bahl S, Viridi K, Mittal U, Sachdeva MP, Kalla AK, Holmes SE, O'Hearn E, Margolis RL, et al. Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population. *Ann Hum Genet* 2005; 69: 528-34.
10. Watanabe M, Monai N, Jackson M, Yamamoto-Watanabe Y, Ikeda Y, Suzuki C, Tomiyama M, Kawarabayashi T, et al. A small trinucleotide expansion in the TBP gene gives rise to a sporadic case of SCA17 with abnormal putaminal findings on MRI. *Intern Med* 2008; 47(24): 2179-82.
11. Ishikawa K, Mizusawa H. On autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) other than polyglutamine diseases, with special reference to chromosome 16q22.1-linked ADCA. *Neuropathology* 2006; 26(4): 352-360.
12. Brusse E, de Koning I, Maat-Kievit A, Oostra BA, Heutink P, van Swieten JC. Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene (SCA27): A new phenotype. *Mov Disord* 2006; 21: 396-401.
13. Magaña JJ, Vergara MD, Sierra MM, García JE, Rodríguez AF, Gómez M del R, Valdés FM, Cisneros B. Molecular analysis of the CAG repeat among patients with Type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gac Med Mex* 2008 Sep-Oct; 144(5): 413-8.
14. Yu GY, Howell MJ, Roller MJ, Xie TD, Gomez CM. Spinocerebellar ataxia type 26 maps to [chromosome](#) 19p13.3 adjacent to SCA6. *Ann Neurol* 2005; 57:349-54.

15. Onodera O. Molecular mechanism for spinocerebellar ataxias. *Rinsho Shinkeigaku* 2009 Jan; 49(1): 1-8.
16. Van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Kremer B. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(3): 171-80.
17. Koeppen AH. The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum* 2005; 4: 62–73.
18. Duenas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 2006; 129(6): 1357-1370.
19. Almaguer MLE, Proenza CL, Rodríguez AY, Escalona BK, Santos FN, Martínez GE, Cuello AD, Velásquez PL, et al. Age-dependent risks in genetic counseling for spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Genet* 2008; 74: 571-573.
20. Rolón LO, Rasmussen AA, Hernández CH, Carranza RJ, González CM, Gutiérrez MJ. Ataxia espinocerebelosa de tipo 7: descripción de una familia mexicana. Artículo publicado en la *Rev Neurol* 2004; 38.
21. Velázquez L. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Segunda Edición. Colombia: Ed. Holguín. 2008.
22. Lastres-Becker I, Rüb U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum* 2008; 7(2): 115-124.
23. Netravathi M, Pal PK, Purushottam M, Thennarasu K, Mukherjee M, Jain S. Spinocerebellar ataxias types 1, 2 and 3: age adjusted clinical severity of disease at presentation correlates with size of CAG repeat lengths. *J Neurol Sci* 2009 Feb 15; 277(1-2): 83-6.

24. Mutesa L, Pierquin G, Segers K, Vanbellinghen JF, Gahimbare L, Bours V. Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2): Clinical Features and Genetic Analysis. *J Trop Pediatr* 2008; 54(5):350-352.
25. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005; 4(1): 2-6.
26. Vásquez CM, Morales MF, Fernández MH, el Valle CG, Fornaguera TJ, Cuenca BP. Molecular diagnosis of Huntington's disease in Costa Rica. *AMC* 2008; 50(1): 35-41.
27. Pikó H, Vancsó V, Nagy B, Balog J, Nagymihály M, Herczegfalvi A, Tímár L, Bán Z, et al. Muscular dystrophies: diagnostic approaches in Hungary. *Acta Physiol Hung* 2008; 95(4): 405-18.
28. Trott A, Jardim LB, Ludwig HT, Saute JAM, Artigalas O, Kieling C, Wanderley H YC, Rieder CRM, et al. Spinocerebellar ataxias in 114 Brazilian families: clinical and molecular findings. (Letter) *Clin Genet* 2006; 70(2): 173-176.
29. Therianos S, Zhu M, Coleman P, Coleman DP. Single-channel quantitative multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction for large numbers of gene products differentiates nondemented from neuropathological Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2004; 164(3):795-806.
30. Kurz DJ, Kloeckener-Gruissem B, Akhmedov A, Eberli FR, Bühler I, Berger W, Bertel O, Lüscher TF. Degenerative Aortic Valve Stenosis, but not Coronary Disease, Is Associated With Shorter Telomere Length in the Elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: e114-e117.
31. Cagnoli C, Stevanin G, Michielotto C, Promis GG, Brussino A, Pappi P, Durr A, Dragone E, et al. Large Pathogenic Expansions in the SCA2 and SCA7 Genes Can Be

- Detected by Fluorescent Repeat-Primed Polymerase Chain Reaction Assay. *J Mol Diagn* 2006; 8(1): 128–132.
32. Fan BJ, Tam POS, Choy KW, Wang DY, Lam DSC, Pang CP. Molecular diagnostics of genetic eye diseases. *Clin Biochem* 2006; 39(3): 231-239.
33. Wang J, Zhang S, Xu Q, Li X, Song X, Hong J, Lu S, Xinxiang Y, et al. Studies on the CTA/CTG trinucleotide repeats of ATXN8OS gene in Chinese Hans. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2008; 25(5): 511-4.
34. 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 Sep; 12(9): 725-8
35. Rakowicz M, Zdzenicka E, Poniatowska R, Waliniowska E, Sulek A, Jakubowska T, Niedzielska K, Rola R, et al. Spinocerebellar ataxias type 1 and 2: comparison of clinical, electrophysiological and magnetic resonance evaluation. *Neurol Neurochir Pol* 2005 Jul-Aug; 39(4): 1263-275.
36. Estrada R, Vallés L, Galarraga J. Heredoataxias. Estudio neuropatológico en 3 casos. *Rev Cub Medic* 1980; 19: 225-37.
37. Gispert S, Twells R, Orozco G, Brice A, Werer J, Heredero L. Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-q24.1. *Nature Genet* 1993; 4: 295-99.
38. Rüb U, Gierga K, Brunt ER, de Vos RA, Bauer M, Schöls L, Bürk K, Auburger G, et al. Spinocerebellar ataxias types 2 and 3: degeneration of the precerebellar nuclei isolates the three phylogenetically defined regions of the cerebellum. *J Neural Transm* 2005 Nov; 112(11): 1523-45.

39. Klockgether T. Hereditary Ataxias. In: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. 5 ed. New York: Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 421. ISBN 0781778816, 9780781778817
40. Velázquez PL, Sánchez CG, Martínez E, Santos FN, Velázquez M, Almaguer L, Escalona K, Almira Y, et al. Cuban Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). The highest prevalence in the world. *Plast & Rest Neurol* 2005; 4(1 y 2).
41. Velázquez PL, Seifried C, Santos FN, Abele M, Ziemann U, Martínez-Góngora E, Sánchez-Cruz G, Canales N, et al. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in Spinocerebellar Ataxia type 2 (SCA2). *Ann Neurol* 2004; 56(3): 444-7.
42. Seifried C, Velázquez PL, Santos FN, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, Martínez GE, Sánchez CG, et al. Saccade velocity as a surrogate disease marker in spinocerebellar ataxia type 2. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039:524-7.
43. Velázquez PL, Díaz R, Pérez GR, Canales ON, Sánchez CG, Almaguer MLE, Martinez E, Hudson R, et al. Impaired olfactory functions in the Holguín population of Spinocerebellar type 2 patients. *Ann Neurol* 2004.
44. Paneque HM, Prieto AL, Reynaldo RR, Cruz MT, Santos FN, Almaguer ML, Velázquez PL, Heredero BL. Psychological Aspects of Presymptomatic Diagnosis of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in Cuba. *Community Genet* 2007; 10: 132-139 (DOI: 10.1159/000101754)
45. Kiehl TR, Nechiporuk A, Figueroa KP, Keating MT, Huynh DP, Pulst SM. Generation and characterization of Sca2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 Jan 6; 339(1): 17-24.

46. Takahashi T, Kikuchi S, Katada S, Nagai Y, Nishizawa M, Onodera O. Soluble polyglutamine oligomers formed prior to inclusion body formation are cytotoxic. *Hum Mol Genet* 2008 Feb 1; 17(3): 345-56.
47. Nagai Y, Popiel HA, Fujikake N, Toda T. Therapeutic strategies for the polyglutamine diseases. *Brain Nerve* 2007 Apr; 59(4): 393-404.
48. Wells RD, Ashizawa T. Genetic instabilities and neurological diseases. 2da ed: Ed Academic Press, 2006. ISBN 0123694620, 9780123694621
49. Spadafora P, Annesi G, Liguori M, Tarantino P, Cutuli N, Carrideo, S a; Ciro CIC, De Marco EV, et al. Gene dosage influences the age at onset of SCA2 in a family from southern Italy. (Letter) *Clin Genet* 2007; 72(4): 381-383.
50. Santos N, Aguiar J, Fernández J, Vázquez M, Auburger J, Gispert S, Mendoza Y, García J, Velázquez L. Molecular diagnosis of a sample of the Cuban population with the spinocerebellar ataxia type 2. *BA* 1999; 16(4): 219-21.
51. Mohit H, Bhalt Richard F, Donad B. Chronic Cerebellar Degeneration. In William N. Kelley. *Textbook of Internal Medicine*. 2da ed. Philadelphia, New York: Ed Lippincott Company, 1992.p. 2176-7.
52. Kiehl TR, Nechiporuk A, Figueroa KP, Keating MT, Huynh DP, Pulst SM. Generation and characterization of Sca2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339(1): 17-24.
53. Velázquez PL, Seifried C, Abele M, Wirjatijasa F, Rodríguez LR, Santos FN, Sánchez CG, Almaguer ML, et al. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(3): 632-5.

54. Ragothaman M, Muthane U. Homozygous SCA 2 mutations changes phenotype and hastens progression. *Mov Disord* 2008; 23(5): 770-771.
55. Sinha KK, Worth PF, Jha DK, Sinha S, Stinton VJ, Davis MB, Wood NW, Sweeney MG, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: SCA2 is the most frequent mutation in eastern India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 448-452.
56. Blindauer KA. Desordenes Cerebelosos y Ataxia Espinocerebelosa. *Mov Disord* 2004; 10(3).
57. Boesch SM, Müller J, Wenning G K, Poewe W. Cervical dystonia in spinocerebellar ataxia type 2: clinical and polymyographic findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5): 520-522
58. Velázquez PL, Sánchez CG, Canales ON, Rodríguez LR, Rodríguez DJ, Almaguer ML, Laffita MJ. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci* 2007; 263(1): 158-164.
59. Sánchez CG, Velázquez PL, Canales ON, Almaguer ML. Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 169-169.
60. Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rüb E, Nolte D, Lochmüller H, Tinschert S, et al. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology* 2006; 67: 1966-1972.
61. De Joanna G. Autonomic nervous system abnormalities in spinocerebellar ataxia type 2: a cardiovascular neurophysiologic study. *J Neurol Sci* 2008; 275(1-2): 60-3.

62. Low PA, Bannister R. Multiple system atrophy and pure autonomic failure. En Low PA, ed Clinical Autonomic Disorders. Philadelphia: Ed. Lippincot- Raven; 1997. p. 555-75.
63. Rüb U, Ewout RB, Thomas D. New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease) *Curr Opin Neurol* 2008; 21(2): 111-116.
64. Pradhan C, Yashavantha BS, Pal PK, Sathyaprabha TN. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand* 2007; 117(5): 337 – 342.
65. Morgan JC, Winter WC, Frederick Wooten G. Amphetamine-induced chorea in attention deficit-hyperactivity disorder. *Mov Disord* 2004; 19 (7): 840 – 842.
66. Piboolnurak P, Pullman SL, Louis ED. Unusual forehead tremor in a patient with essential tremor. *Mov Disord* 2004; 19 (7): 842 – 844.
67. Saper CB. Trastornos autónomos y su tratamiento. En Bennett JC, Plum F, eds. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. México: Ed. McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 2317-25.
68. Velázquez PL, Rodríguez DJ, Sánchez CG, García RJ, Delgado R, Almaguer ML, Almaguer GD. Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. Evaluación de parámetros clínicos, neurofisiológicos y neuroquímicos antes y después de la neurorehabilitación. *Rev Mex Med Fís Rehab* 2006; 18(3 y 4):90.
69. Victor AH. *Principios De Neurología*. 8va ed. España: Ed Ropper, 2007.
70. Clavero P, Rodríguez MC. Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30 (1): 143-153.

71. Pedroso II, Aguiar RA, Bringas VML, Alvarez SM, Alvarez GL, Díaz FA, Padrón SA. Necesidad de neuroprotección en la enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 2008; 9(4): 298-302.
72. Rüb U, Del Turco D, Bürk K, Diaz GO, Auburger G, Mittelbronn M, Gierga K, Ghebremedhin E, et al. Extended pathoanatomical studies point to a consistent affection of the thalamus in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31(2): 127-140.
73. De Joanna G, De Rosa A, Salvatore E, Castaldo I, De Luca N. Autonomic nervous system abnormalities in spinocerebellar ataxia type 2: a cardiovascular neurophysiologic study. *J Neurol Sci* 2008 Dec 15; 275(1-2): 60-3.
74. Rüb U, de Vos RA, Brunt ER, Sebestény T, Schöls L, Auburger G, Bohl J, Ghebremedhin E, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3): thalamic neurodegeneration occurs independently from thalamic ataxin-3 immunopositive neuronal intranuclear inclusions. *Brain Pathol* 2006 Jul; 16(3): 218-27.
75. Netravathi M, Sathyaprabha TN, Jayalaxmi K, Datta P, Nirmala M, Pal PK. A comparative study of cardiac dysautonomia in autosomal dominant spinocerebellar ataxias and idiopathic sporadic ataxias. *Acta Neurol Scand* 2009; 10.1111/j.1600-0404.2008.01144.
76. Pradhan C, Yashavantha BS, Pal PK, Sathyaprabha TN. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand* 2008 May; 117(5): 337-42.

77. Sánchez CG, Velázquez PL, Gómez PL, Martínez GE, Castellano SG, Santos FN. Manifestaciones Disautonómicas en pacientes con Ataxia espinocerebelosa tipo 2 cubana. *Rev Neurol* 2001; 33(5): 428-34.
78. Bezprozvanny I. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 2009; 15(3).
79. Calabrese V, Lodi R, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, Mangiameli A, Pennisi G, Stella AM, Butterfield DA. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005; 233(1-2): 145-62.
80. Rákóczi K, Klivényi P, Vécsei L Neuroprotection in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: preclinical and clinical findings. *Ideggyogy Sz* 2009; 62(1-2): 25-34.
81. Elseweidy MM, Abd El-Baky AE. Effect of dietary iron overload in rat brain: oxidative stress, neurotransmitter level and serum metal ion in relation to neurodegenerative disorders. *Indian J Exp Biol* 2008 Dec; 46(12): 855-8.
82. Nagai Y, Inui T, Popiel HA, Fujikake N, Hasegawa K, Urade Y, Goto Y, Naiki H, Toda T. A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. *Nat Struct Mol Biol* 2007 Apr; 14(4):332-40.
83. Wanders RJA, Barth PG, Heymanns HS. Single peroxisomal enzyme deficiencies. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. New York: Ed. McGraw-Hill; 2001. p. 3219-56.
84. Almaguer GD, Almaguer MLE. Estrés oxidativo y muerte neuronal. Una visión biomolecular. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7(4): 330-337.

85. Rayavarapu Bhargavi, Siddharth Vishwakarma, Upadhyayula Suryanarayana Murty. Modeling analysis of GST (glutathione-S-transferases) from *Wuchereria bancrofti* and *Brugia malayi*. *Bioinformation* 2005; 1(1): 25–27.
86. Riverón Forment G. ESTRÉS OXIDATIVO Y ATAXIAS HEREDITARIAS. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003; 22(3): 199-203.
87. Nagai Y, Popiel HA. Conformational changes and aggregation of expanded polyglutamine proteins as therapeutic targets of the polyglutamine diseases: exposed beta-sheet hypothesis. *Curr Pharm Des* 2008; 14(30): 3267-79.
88. Boesch S, Sturm B, Hering S, Goldenberg H, Poewe W, Scheiber-Mojdehkar B. Friedreich's ataxia: clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin. *Ann Neurol* 2007; 62: 521-524.
89. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12(10): 1161-208.
90. Torres Acosta R, Bahr Valcarcel P. El zinc: la chispa de la vida. *Rev Cubana Pediatr* 2004; 76(4):
91. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; 11; 370: 511-520.
92. Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 329-335.
93. Muller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. *CMAJ* 2005; 173: 279-286.
94. Bronkowska M, Karcz I. Evaluation of minerals contents in daily food rations of low physically active women. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2007; 58(4): 609-15.

95. Delcourt C. Application of nutrigenomics in eye health. *Forum Nutr* 2007; 60: 168-75.
96. Brzóška MM, Galazyn-Sidorczuk M, Rogalska J, Roszczenko A, Jurczuk M, Majewska K, Moniuszko-Jakoniuk J. Beneficial effect of zinc supplementation on biomechanical properties of femoral distal end and femoral diaphysis of male rats chronically exposed to cadmium. *Chem Biol Interact* 2008; 171(3): 312-24.
97. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmaconutrient? *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(5): 509-19.
98. Rogalska J, Brzóška MM, Roszczenko A, Moniuszko-Jakoniuk J. Enhanced zinc consumption prevents cadmium-induced alterations in lipid metabolism in male rats. *Chem Biol Interact* 2009 Jan 27; 177(2): 142-52.
99. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006 Sep-Oct; 10(5): 377-85.
100. Devirgiliis C, Zalewski PD, Perozzi G, Murgia C. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mutat Res* 2007 Sep 1; 622(1-2): 84-93.
101. Rüb U, Seidel K, Ozerden I, Gierga K, Brunt ER, Schöls L, de Vos RA, den Dunnen W, et al. Consistent affection of the central somatosensory system in spinocerebellar ataxia type 2 and type 3 and its significance for clinical symptoms and rehabilitative therapy. *Brain Res Rev* 2007 Feb; 53(2): 235-49.
102. Izumi Y, Auberson YP, Zorumski CF. Zinc modulates bidirectional hippocampal plasticity by effects on NMDA receptors. *J Neurosci* 2006 Jul 5; 26(27): 7181-8.

103. Wall MJ. A role for zinc in cerebellar synaptic transmission? *Cerebellum* 2005; 4(4): 224-9.
104. Della Nave R, Foresti S, Tessa C, Moretti M, Ginestroni A, Gavazzi C, Guerrini L, Salvi F, et al. ADC mapping of neurodegeneration in the brainstem and cerebellum of patients with progressive ataxias. *Neuroimage* 2004 Jun; 22(2): 698-705.
105. Azorandía CS. *El Abecé de la Electroneuromiografía Clínica*. 1ra ed. La Habana: Ed Ciencias Médicas, 2003.
106. Fowler CJ. Electromyography and nerve conduction. In: Binnie C D, Cooper R, Fowler CJ, Mauguière F, Prior PF. *Clinical Neurophysiology* . Oxford: Ed BH, 1995: 43-59.
107. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and practice*. 2da ed. Filadelfia: Ed F. A. Davis Company, 1989.
108. Mauguière F. Evoked potentials. In: Binnie C D, Cooper R, Fowler CJ, Mauguière F, Prior PF. *Clinical Neurophysiology* . Oxford: Ed BH, 1995: 323-532.
109. Aminoff MJ. Electrophysiology. In: Goets. *Textbook of Clinical Neurology*. 1st ed. WB Saunders Company, 1999.
110. Pearce JMS. Observations on the Blink Reflex. *Eur Neurol* 2008; 59: 221-223. (DOI: 10.1159/000114053)
111. Esteban A, Traba A, Prieto J. Eyelid movements in health and disease. The supranuclear impairment of the palpebral motility. *Neurophysiol Clin* 2004; 34(1):3-15.
112. Dahani GS, Memon NA, Khan M, Khealani BA, Syed AM. Frequency of blink reflex abnormality in chronic inflamatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(2): e92-e92.

113. Cruccu G, Iannetti GD, Marx JJ, Thoemke F, Truini A, Fitzek S, Galeotti F, Urban PP, et al. Brainstem reflex circuits revisited. *Brain* 2005 Feb; 128(Pt 2): 386-94.
114. Elling B, Elling KM, Rothenberg MA. *Paramedic: Anatomy and Physiology*. Ed Jones & Bartlett Publishers, 2005. ISBN 0763737925, 9780763737924
115. Wesley CW, DeJong RN, Haerer AF. *DeJong's the neurologic examination*. 6ta ed: Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2005. ISBN 0781727677, 9780781727679
116. Victor JD. Procedimientos neurológicos diagnósticos. En: Bennett JC, Plum F. *Cecil. Tratado de Medicina Interna*. Vol III. La Habana: Ed Ciencias Médicas, 1998. p. 2261-64.
117. Mayoral J, Mayoral G. *Principios fundamentales y práctica*. La Habana: Ed. Científico Técnica, 1986.
118. Berciano J, Infante J, Mateo I, Combarros O. ATAXIAS Y PARAPLEJÍAS HEREDITARIAS: REVISIÓN CLINICOGENÉTICA. *Boletín FEDAES* 2002; 4
119. Graber TM, Vanarsdall RL. *Ortodoncia: Principios generales y Técnicas*. 3ra ed. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana, 2003.
120. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997; 145: 205-11.
121. DeLisa JA, Lee HJ, Baran EM, Lai K, Spielholz N. *Manual of Nerve Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology*. 3ra ed. New York: Ed Raven Press, 1994.

122. Velázquez PL, Canales ON. Predictive value of non-symptomatic first-degree relatives of SCA2 patients. A seventeen years prospective follow up study. *Plast & Rest Neurol* 2005; 4(1-2).
123. Gatchel J, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nature Reviews* 2005; 6: 743-55.
124. Paulson HL, Bonini NM, Roth KA. Polyglutamine disease and neuronal cell death. *PNAS* 2000; 97(24): 12957-58.
125. Masino L, Pastore A. Glutamine repeats: structural hypotheses and neurodegeneration. *Bioch Society Transactions* 2002; 30(4): 548-51.
126. Michalik A, Van Broeckhoven C. Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Hum Mol Gen* 2003; 12(2): 173-86.
127. Ciechanover A, Brundin P. The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: sometimes the chicken, sometimes the egg. *Neuron* 2003; 40: 427-46.
128. Scherzinger E, Lur R, Turmaine M, Mangiarini L, Hollenbach B, Hasenbank R, Bates GP, Davies SW, Lehrach H, et al. Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo. *Cell* 1997; 90: 549-58.
129. Kiehl TR, Nechiporuk A, Figueroa KP, Keating MT, Huynh DP, Pulst SM. Generation and characterization of Sca2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 17-24.

130. Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B, DeFranco DB, Orr H, Tand ZHY. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat Genet* 1998; 19: 148-154.
131. Parker JA, Connolly JB, Wellington C, Hayden M, Dausset J, Neri C. Expanded polyglutamines in *Caenorhabditis elegans* cause axonal abnormalities and severe dysfunction of PLM mechanosensory neurons without cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13318-23.
132. Matilla DT. INCLUSIONES INTRANUCLEARES EN LOS SÍNDROMES POR MUTACIÓN DINÁMICA CAG: ¿CUÁL ES SU PAPEL PATOGENICO? *Rev Neurol* 1999; 14(4).
133. Gierga K, Buró K, Bauer M, Orozco DG, Auburger G, Schultz C, Vuksic M, Schöls L, et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol (Berl)* 2005 Jun; 109(6): 617-31.
134. Armstrong J, Bonaventura I, Rojo A, González G, Corral J, Nadal N, Volpini V, Ferrer I. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) with white matter involvement. *Neuroscience Letters* 2005; 381(3): 247-51.
135. Crom BA, Josephs KA. Varied electrophysiologic patterns in spinocerebellar ataxia type 2. *Eur J Neurol* 2006; 13: 194-97.
136. van de Warrenburg BPL, Notermans NC, Schelhaas HJ, van Alfen N, Sinke RJ, Knoers NV, Zwarts MJ, Kremer BP. Peripheral Nerve Involvement in Spinocerebellar Ataxias. *Arch Neurol* 2004; 61(2): 257-61.
137. Pandolfo M. Friedreich Ataxia. *Arch Neurol* 2008; 65(10): 1296-1303.

138. Cattaneo L, Chierici E, Pavesi G. Bell's palsy-induced blepharospasm relieved by passive eyelid closure and responsive to apomorphine. Clin Neurophysiol 2005; 116(10): 2348-2353
139. Kumagai-Eto R, Kaseda Y, Tobimatsu S, Uozumi T, Tsuji S, Nakamura S. Subclinical cranial nerve involvement in hereditary motor and sensory neuropathy: a combined conduction study with electrical and magnetic stimulation. Clin Neurophysiol. 2004 Jul; 115(7): 1689-96.
140. Pareyson D, Scaiola V, Laura M. Clinical and Electrophysiological Aspects of Charcot-Marie-Tooth Disease. Neuromolecular Med 2006; 8(1-2): 3-22.
141. Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. Neuromolecular Med 2006; 8: 123-30.
142. Menkens JH. Heredodegenerative Diseases. In Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child neurology. 7ma ed. Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2005. ISBN 0781751047, 9780781751049
143. Nolte, J. The Human Brain, 5th ed. Mosby: Missouri; 2002, p.307. [ISBN 0-323-01320-1](#)
144. Ishpekova BA, Christova LG, Alexandrov AS, Thomas PK. The electrophysiological profile of hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 Jun; 76(6): 875-8.
145. Blumenfeld, H. Neuroanatomy Through Clinical Cases. Sinauer Associates: Massachusetts; 2002, p. 484. ISBN 0-87893-060-4
146. Court J. El examen neurológico y su significación clínica. En Soto. Manual de Semiología 2º ed. Chile: Ed Editorial Andrés Bello, 1978. p. 246-274.

147. Lobbezoo F, Showman PF, Türker KS. Modulation of human exteroceptive jaw reflexes during simulated mastication. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 398-406.
148. Watts RL, Koller WC. *Movement disorders: neurologic principles & practice*. 2^o ed. Ed McGraw-Hill Professional, 2004. ISBN 0071374965, 9780071374965
149. Holton JL, Path FRC, Schneider SA, Ganesharajah T, Gandhi S, Strand C, Shashidharan P, Barreto J, et al. Neuropathology of primary adult-onset dystonia. *Neurology* 2008; 70: 695-699.
150. Mir P, Gilio F, Edwards M, Inghilleri M, Bhatia KP, Rothwell JC, Quinn N. Alteration of central motor excitability in a patient with hemimasticatory spasm after treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 2006 Jan; 21(1): 73-8.
151. Valls-Solé J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(10): 2255-2265.
152. Hiraoka K, Matsuo Y, Abe K. Soleus H-reflex inhibition during gait initiation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(7): 858 – 864.
153. Zamani B. H reflex abnormality in asymptomatic diabetic polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2006; 117, Issue null: Pages 164-164.
154. Engelhardt A. Diagnostic pathways for polyneuropathy. Part 2: Neurophysiology, laboratory diagnostics, biopsy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008 Aug; 76(8): 491-502.
155. Sundar U, Abraham E, Gharat A, Yeolekar ME, Trivedi T, Dwivedi N. Neuromuscular respiratory failure in Guillain-Barre Syndrome: evaluation of clinical and electrodiagnostic predictors. *J Assoc Physicians India* 2005 Sep; 53: 764-8.

156. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2004 Oct; 115(10): 2329-35.
157. Al-Shekhlee A, Hachwi RN, Preston DC, Katirji B. New criteria for early electrodiagnosis of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2005 Jul; 32(1): 66-72.
158. Deschuytree J, Roselle N. Diagnostic use of monosynaptic reflexes in L5 and S1 root compression. In Desmedt JE (ed). *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*, Vol 3 Karger, Basel, 1973. Pp360-366.
159. Tsao B. The electrodiagnosis of cervical and lumbosacral radiculopathy. *Neurol Clin* 2007 May; 25(2): 473-94. Review.
160. Egli D, Hausmann O, Schmid M, Boos N, Dietz V, Curt A. Lumbar spinal stenosis: assessment of cauda equina involvement by electrophysiological recordings. *J Neurol* 2007 Jun; 254(6): 741-50.
161. Ghavanini MA, Ashraf A, Sadeghi S, Emad M. A new approach to estimation of the number of central synapse(s) included in the H-reflex. *BMC Neurol* 2005 Jul 12; 5(1): 13.
162. Boyaciyan A, Oge AE, Yazici J, Aslay I, Baslo A. Electrophysiological findings in patients who received radiation therapy over the brachial plexus: a magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996 Dec; 101(6): 483-90.
163. Sharma S. Role of Hoffman (H) reflex study in proximal nerve lesions in upper extremities. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(9): e106-e107.

164. van Vugt J, Stijl M, Roos R, van Dijk J. Impaired antagonist inhibition may contribute to akinesia and bradykinesia in Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(2): 295-305.
165. Sinan Bir L, Acar G, Kılınçer A. EMG findings of facial muscles in ALS. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(2): 476-478.
166. Svetolik PD. *Dictionary of Medicine: French-English with English-French Glossary*. 2nd ed: Ed Schreiber Publishing, 2004. ISBN 1887563849, 9781887563840
167. DeJong RN. Medullary and related syndromes. In Haerer AF, ed. *DeJong's. The neurologic examination*. 5 ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 258-69.
168. van Selms M, Wang K, Lobbezoo F, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Naeije M. Effects of masticatory muscle fatigue without and with experimental pain on jaw-stretch reflexes in healthy men and women. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(6): 1415-1423.
169. Rub U, Burk K, Schols L, Brunt ER, de Vos RA, Diaz GO, Gierga K, Ghebremedhin E, et al. Damage to the reticulotegmental nucleus of the pons in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *Neurology* 2004 Oct 12; 63(7): 1258-63.
170. 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 Sep; 12(9): 725-8.
171. Valls-Sole J, Munoz JE, Valldeoriola F. Abnormalities of prepulse inhibition do not depend on blink reflex excitability: a study in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2004 Jul; 115(7): 1527-36.

172. Casale R, Frazzitta G, Fundarò C, Balbi P, Rosso A, Bertinotti L, Matucci-Cerinic M. Blink reflex discloses CNS dysfunction in neurologically asymptomatic patients with systemic sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(8): 1917-1920.
173. Raffaele R, Vecchio I, Alvano A, Proto G, Nicoletti G, Rampello L. Blink reflex abnormalities in Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 2004 Feb; 115(2): 320-4.
174. Suárez JL. Síntomas neurológicos de las enfermedades reumáticas. *Rev Colomb Reumatol* 2007; 14(3): 207-217.
175. Walsh P, Kane N, Butter S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(Suppl II): 16-22.
176. Hoche F, Seidel K, Brunt ER, Auburger G, Schöls L, Burk K, de Vos RA, den Dunnen W, et al. Involvement of the auditory brainstem system in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2), type 3 (SCA3) and type 7 (SCA7). *Neuropathol Appl neurobiol* 2008; 34(5): 479-491.
177. Yvert B, Fischer C, Bertrand O, Pernier J. Localization of human supratemporal auditory areas from intracerebral auditory evoked potentials using distributed source models. *Neuroimage* 2005 Oct 15; 28(1): 140-53.
178. Cho TH, Fischer C, Nighoghossian N, Hermier M, Sindou M, Mauguiere F. Auditory and electrophysiological patterns of a unilateral lesion of the lateral lemniscus. *Audiol Neurootol* 2005 May-jun; 10(3): 153-8.
179. Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004 Aug 24; 63(4): 669-73.

180. Cabrera AI, Báez MM, Morales CL, García MI. Potencial evocado auditivo de tallo cerebral en pacientes con lobectomía temporal: seguimiento evolutivo durante dos años. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(4): 381-385.
181. Rance G, Fava R, Baldock H, Chong A, Barker E, Corben L, Delatycki MB. Speech perception ability in individuals with Friedreich ataxia. *Brain* 2008 Aug; 131(Pt 8): 2002-12.
182. Hellenbroich Y, Gierga K, Reusche E, Schwinger E, Deller T, de Vos RA, Zühlke C, Rüb U. Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4): Initial pathoanatomical study reveals widespread cerebellar and brainstem degeneration. *J Neural Transm* 2006 Jul; 113(7): 829-43.
183. Rakowicz M, Zdzienicka E, Poniatowska R, Waliniowska E, Sulek A, Jakubowska T, Niedzielska K, Rola R, et al. Spinocerebellar ataxias type 1 and 2: comparison of clinical, electrophysiological and magnetic resonance evaluation. *Neurol Neurochir Pol* 2005 Jul-Aug; 39(4): 263-275.
184. Manganelli F, Perretti A, Nolano M, Lanzillo B, Bruni AC, De Michele G, Filla A, Santoro L. Electrophysiologic characterization in spinocerebellar ataxia 17. *Neurology* 2006 Mar 28; 66(6): 932-4.
185. Sataya- Murti S, Cacace A, Hanson P. Auditory dysfunction in Friedrich's Ataxia: Result of spiral ganglion degeneration. *Neurology* 1980; 30:1047-53.
186. Klockgether T. Ataxias. In Goetz CG. *Textbook of Clinical Neurology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2007

187. González DN, Escobar BE, Escamilla CC, Escobar RDA. Potenciales evocados multimodales en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Med IMSS* 2004; 42(6): 477-486.
188. Guerrini L, Lolli F, Ginestroni A, Belli G, Della Nave R, Tessa C, Foresti S, Cosottini M, et al. Brainstem neurodegeneration correlates with clinical dysfunction in SCA1 but not in SCA2. A quantitative volumetric, diffusion and proton spectroscopy MR study. *Brain* 2004 Aug; 127(Pt 8): 1785-95.
189. Peña RH, Aguilar RF. Potenciales evocados multimodales en trastornos neurológicos. *Plast Rest Neurol* 2004; 3 (1 y 2): 85-93.
190. Kundra O. The role of evoked potentials in neurological clinical practice. *Ideggyogy Sz* 2005 Nov 20; 58(11-12): 364-79.
191. Armstrong J, Bonaventura I, Rojo A, Gonzalez G, Corral J, Nadal N, Volpini V, Ferrer I. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) with white matter involvement. *Neurosci Lett* 2005; 381(3): 247-51
192. Geiner S. The neuroanatomical basis of slow saccades in spinocerebellar ataxia type 2 (Wadia-subtype). *Prog Brain Res* 2008; 171: 575-81.
193. Ying SH. Pontine and cerebellar atrophy correlate with clinical disability in SCA2. *Neurology* 2006; 66(3): 424-6.
194. Crum BA. Varied electrophysiologic patterns in spinocerebellar ataxia type 2. *Eur J Neurol* 2006; 13(2): 194-7.
195. Gordon KA. Auditory brainstem activity and development evoked by apical versus basal cochlear implant electrode stimulation in children. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(8): 1671-84.

196. Fernández RP, Smyth E, Figueiras A, Suarez QD. Motivación psicosocial del paciente ortodóncico. *Rev Ortod clínica* 2001; 4(1): 34-8.
197. Roig QM, Rodríguez PA. Trastornos oromotores en una unidades de neurología pediátrica. Clasificación y evolución clínica. *Rev Neurol* 2008; 47(10): 509-516.
198. Llanio NR. Examen físico regional. En: Llanio NR. *Propedéutica Clínica y Semiología Médica*. Tomo 1. 1ra ed. La Habana: Ed Ciencias Médicas, 2003: 25-43.
199. Llanio NR. Examen físico general del sistema nervioso. Estado mental. Fascies. Actitud y marcha. En: Llanio NR. *Propedéutica Clínica y Semiología Médica*. Tomo 1. 1ra ed. La Habana: Ed Ciencias Médicas, 2003: 145-153.
200. Llanio NR. Alteraciones en el examen físico general. En: Llanio NR. *Propedéutica Clínica y Semiología Médica*. Tomo 1. 1ra ed. La Habana: Ed Ciencias Médicas, 2003: 332-355.
201. Lee WY, Jin DK, Oh MR, Lee JE, Song SM, EA Lee, G Kim, Chung JS, et al. Frequency Analysis and Clinical Characterization of Spinocerebellar Ataxia Types 1, 2, 3, 6, and 7 in Korean Patients. *Arch Neurol* 2003; 60: 858-863.
202. Rakowicz M, Zdzienicka E, Poniatowska R, Waliniowska E, Sulek A, Jakubowska T, Niedzielska K, Rola R, et al. Spinocerebellar ataxias type 1 and 2: comparison of clinical, electrophysiological and magnetic resonance evaluation. *Neurol Neurochir Pol* 2005 Jul-Aug; 39(4): 263-275.
203. Huynh DP, del Bigio MR, Ho DH, Pults SM. Expression of ataxin 2 in brain from normal individuals and patient with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia type 2. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 232-41.

204. Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G. Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(5): 669 – 675.
205. Teo JTH, van de Warrenburg BPC, Schneider SA, Rothwell JC, Bhatia KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 80-83. doi:10.1136/jnnp.2008.144626
206. Costa J, Valls- Sole J, Valldeoriola F, Pech C, Rumia J. Single subthalamic nucleus deep brain stimuli inhibit the blink reflex in Parkinson's disease patients. *Brain* 2006; 129: 1758-1767.
207. Battaglia F, Ghilardi MF, Quartarone A, Bagnato S, Girlanda P, Hallett M. Impaired long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(12): 2230-2233.
208. Toda N, Nakamura K, Takeda N. Blink Reflex R2 Recovery Curves in Patients with Facial Palsy within Ten Days after Onset. *ORL* 2005; 67(1): 10-15.
209. Roig QM. Disgenesia troncoencefálica: los síndromes de Möbius, Cogan y Pierre Robin en revisión. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(4): 346 – 351.

11. ANEXOS

11 ANEXOS

ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, vecino de _____ estoy plenamente de acuerdo en participar en el proyecto de investigación sobre la evaluación neurofisiológica para la estimación de las alteraciones propias de mi enfermedad. Conozco que existe la Clínica para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias y que por los logros obtenidos en las investigaciones clínicas y de genética se avanza en el conocimiento de la enfermedad que existe en mi familia.

Por las informaciones que se me han dado sé que las pruebas que se me realizarán no representan ningún peligro para mi salud. Estos resultados no serán diagnósticos sino investigativos pero con los mismos contribuiré al conocimiento de la enfermedad que padezco y que presentan otros de mis familiares. Estos **NO SE REVELARAN A NINGUNA PERSONA** aunque esta pertenezca a mi familia.

MI PARTICIPACION ES VOLUNTARIA. He sido informado de todo lo relacionado con los fines de tal estudio. Si decido abandonar la investigación esto no repercutirá en ningún sentido en la asistencia médica multidisciplinaria que recibo por los especialistas de la Clínica. Los resultados de este estudio pueden ser publicados pero no así la identidad de ninguna de las personas participantes.

Yo he tenido la oportunidad de hacer cuanta pregunta he deseado sobre el estudio y por tanto estoy de acuerdo en participar para lo cual doy fe firmando este documento. Cuento con las vías suficientes para la comunicación con la Clínica para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias y los profesionales encargados para aclarar cualquier duda que surja en el transcurso de la investigación.

Fecha: _____ Lugar: _____

Hora: _____

Participante: _____

Testigo: _____

Miembro del proyecto: _____

ANEXO 2 METODOLOGÍA DE APLICACIÓN DE LA ESCALA COOPERATIVA INTERNACIONAL DE EVALUACIÓN DE LAS ATAXIAS (ICARS)

1- Trastornos de la Postura y la Marcha.

1- Capacidad para caminar.

(Observar durante una prueba de 10 metros incluyendo una media vuelta, cerca de una pared, alrededor de 1.5 metros).

0= normal.

1= casi normal, pero incapaz de caminar con los pies en posición de Tandem.

2= camina sin soporte, pero claramente anormal e irregular.

3= camina sin soporte pero con considerable tambaleo, dificultades en la media vuelta.

4= caminar con soporte autónomo no es posible mucho tiempo, el paciente usa el soporte episódico de la pared durante una prueba de 10 metros.

5= caminar, solo es posible con un bastón.

6= caminar, solo es posible con dos bastones especiales o con un cochecito.

7= caminar, solo con una persona acompañante.

8= caminar es imposible, aun con una persona acompañante (silla de rueda).

Score: -----.

2- Velocidad de la marcha.

(Observar en pacientes con scores precedentes 1-3, score precedente 4 o mayor, dar automáticamente score 4 en esta prueba).

0= normal.

1= ligeramente reducida.

2= marcadamente reducida.

3= extremadamente lenta.

4= caminar con soporte autónomo no es posible mucho tiempo.

Score: -----.

3- Capacidad para estar de pie, ojos abiertos.

(Primero se le pide al paciente que trate de permanecer en un solo pie, si es imposible, que se pare con el pie en posición de tandem, si es imposible, que se pare con los pies juntos, para buscar la posición natural, se le dice al paciente que busque una posición de pie confortable).

0= normal, capaz de mantenerse en un solo pie más de 10 seg.

1= capaz de permanecer con los pies juntos, pero no es capaz de permanecer en un solo pie más de 10 seg.

2= capaz de permanecer con los pies juntos, pero no es capaz de pararse con los pies en posición de Tandem.

3= no es capaz de permanecer mucho tiempo con los pies juntos, pero es capaz de pararse en posición natural sin soporte, sin o con oscilación moderada.

4= parado en posición natural sin soporte, con considerable oscilación y considerables correcciones.

5= Incapaz de pararse en posición natural sin soporte fuerte de un brazo.

6= Incapaz de permanecer de pie, aun con soporte fuerte de 2 brazos.

Score: -----.

4- Ancho de los pies en posición natural sin soporte, ojos abiertos.

(Se le pide al paciente que encuentre una posición confortable, después se mide la distancia entre maleolo medial).

0 = normal (<10 cm).

1= ligeramente agrandado (> 10 cm).

2= claramente agrandado (25cm < Ancho < 35 cm).

3= severamente agrandado (> 35 cm).

4= pararse en posición natural es imposible.

Score: -----.

5- Oscilación del cuerpo con los pies juntos, ojos abiertos.

0= normal.

1= oscilaciones ligeras.

2= oscilaciones moderadas (< 10 cm a nivel de la cabeza).

3= oscilaciones severas (> 10 cm a nivel de la cabeza), amenazante la posición erecta.

4= caída inmediata.

Score: -----.

6- Oscilaciones del cuerpo con los pies juntos, ojos cerrados.

0= normal.

1= oscilaciones ligeras.

2= oscilaciones moderadas (10 cm a nivel de la cabeza).

3= oscilaciones severas (> 10 cm a nivel de la cabeza), amenazante la posición erecta.

4= caída inmediata.

Score: -----.

7- Calidad en la posición de sentado.

(Muslos juntos, en una superficie dura, brazos doblados).

0= normal.

1= con oscilaciones ligeras del tronco.

2= con oscilaciones moderadas del tronco y las piernas.

3= con desequilibrio severo.

4= imposible.

Score:-----

Postura y Marcha (score estático):-----/ 34.

II- Funciones cinéticas (ataxia de miembros):

8- Prueba rodilla-tibia (descomposición del movimiento y temblor de intención).

(El test es desarrollado en la posición supina, pero la cabeza es inclinada, de forma que el control visual sea posible. Se le pide al paciente que eleve una pierna y coloque el talón en la rodilla, y después deslice el talón hacia abajo a través de la superficie tibial anterior de la pierna que reposa hacia el tobillo. Una vez alcanzada la articulación del tobillo, la pierna es nuevamente elevada en el aire a una altura de aproximadamente 40 cm y la acción es repetida. Al menos 3 movimientos de cada miembro deben ser desarrollados para un estudio apropiado).

0= normal.

1= descendiendo el talón en un eje continuo, pero el movimiento es descompuesto en varias fases, sin sacudidas real, o anormalmente lento.

2= descendiendo con sacudidas en el eje.

3= descendiendo con sacudidas, con movimientos laterales.

4= descendiendo con sacudidas, con movimientos laterales extremadamente fuerte o prueba imposible.

Score derecho: -----

Score Izquierdo: -----.

9- Temblor de acción en la prueba de talón-rodilla.

(La misma prueba a la precedente: el temblor de acción del talón en la rodilla es específicamente observado cuando el paciente golpea el talón en la rodilla por unos pocos segundos antes de deslizarlo hacia debajo de la superficie tibial anterior; control visual es requerido).

0= no problema.

1= temblor deteniéndose inmediatamente cuando el talón alcanza la rodilla.

2= temblor deteniéndose en menos de 10 seg después de alcanzar la rodilla.

3= temblor continuando por mas de 10 seg después de alcanzar la rodilla.

4= temblor ininterrumpido o prueba imposible.

Score derecho: -----.

Score Izquierdo: -----.

10- Prueba índice-nariz: descomposición y disimetría.

(El sujeto sentado en una silla, la mano esta en reposo en la rodilla antes del comienzo del movimiento; control visual es requerido. Tres movimientos de cada miembro deben ser desarrollados para una prueba apropiada).

0= no problema.

1= movimiento oscilante sin descomposición del movimiento.

2= movimiento segmentado en dos fases y/o disimetría moderada en alcanzar la nariz.

3= movimiento segmentado en mas de 2 fases y/o considerable en alcanzar la nariz.

4= disimetría impidiendo (obstaculizando) al paciente alcanzar la nariz.

Score derecho: -----.

Score Izquierdo: -----.

11- Prueba Índice- Nariz: temblor de intención del dedo.

(El temblor estudiado es aquel que aparece durante la fase balística del movimiento; el paciente se sienta confortablemente con sus manos descansando en sus muslos; control visual es requerido; tres movimientos de cada miembro deben ser desarrollados para un estudio apropiado).

0= no problema.

1= desvío simple del movimiento.

2= temblor moderado con amplitud estimada < 10 cm.

3= temblor con amplitud estimada entre 10 y 40 cm.

4= temblor severo con amplitud estimada > 40 cm.

Score derecho: -----, Score Izquierdo: -----.

12- Prueba dedo-dedo (temblor de acción o inestabilidad).

(Se le pide al paciente estando sentado que mantenga medialmente sus dos dedos índices apuntando cada uno al otro por alrededor de 10 seg, a una distancia de alrededor de 1 cm; a nivel del tórax, bajo control visual).

0= normal.

1= inestabilidad ligera.

2= oscilaciones moderada de los dedos con amplitud estimada < 10 cm.

3= oscilaciones considerable de los dedos con amplitud estimada entre 10 y 40 cm.

4= movimientos de sacudidas > 40 cm de amplitud.

Score derecho: -----, Score Izquierdo: -----.

13- Movimientos alternantes de pronación-supinación.

(El sujeto confortablemente sentado en una silla, se le dice que eleve su antebrazo verticalmente y que realice movimientos alternantes de las manos, cada mano es movida y estudiada separadamente).

0= normal.

1= ligeramente irregular y lenta.

2= claramente irregular y lenta, pero sin oscilación del codo.

3= extremadamente irregular y movimientos lentos, con oscilación del codo.

4= movimientos completamente desorganizados o imposibles.

Score derecho: -----, Score Izquierdo: -----.

14- Dibujo de la espiral de Arquímedes en un patrón predibujado.

(El sujeto debe sentarse confortablemente en frente de una mesa, la hoja de papel debe estar fija para evitar artefactos. Se le dice al sujeto que le realice la tarea sin control del tiempo requerido. Las mismas condiciones deben ser usadas en cada examen; la misma mesa, el mismo lápiz. La mano dominante es examinada.

0= normal.

1= deterioro y descomposición, la línea se va del patrón ligeramente, pero sin desvío hipermétrico.

2= línea completamente fuera del patrón con recruce y/o desvío hipermétrico.

3= *disturbio mayor debido a hipermetría y descomposición.*

4= *dibujo completamente desorganizado imposible.*

Score: -----.

Score alteraciones cinéticas (ataxia de miembros):-----/52.

III- Alteraciones del lenguaje.

15- Disartria: fluencia del habla.

(Se le dice al paciente que repita varias veces una frase u oración estándar, siempre la misma, por ejemplo: El médico es mi amigo.

0= *normal.*

1= *modificación ligera de la fluencia.*

2= *modificación moderada de la fluencia.*

3= *habla considerablemente lenta y disartrica.*

4= *no habla.*

Score: -----.

16- Disartria: claridad del habla.

0= *normal.*

1= *sugestión de pronunciación indistinta (comerse sílaba).*

2= *pronunciación indistinta definida, muchas palabras no se entienden*

3= *pronunciación indistinta severa, habla no entendible.*

4= *no habla.*

Score: -----.

Score de alteraciones del lenguaje: ----- / 8.

IV- Alteraciones Oculomotoras.

17- Nistagmo evocado por la mirada.

(Se le dice al paciente que mire lateralmente el dedo del examinador: los movimientos estudiados son principalmente horizontales, pero pueden ser oblicuos, rotatorios o verticales).

0= *normal.*

1= *transiente.*

2= persistente pero moderado.

3= persistente y severo.

Score: -----.

18- Anormalidades del seguimiento ocular.

(Se le dice al paciente, que siga el movimiento lateral lento desarrollado por el dedo del examinador).

0= normal.

1= ligeramente sacádico.

2= claramente sacádico.

Score:-----.

19- Dismetría de la sácada.

(Los dos dedos índices del examinador son colocados en cada campo visual temporal del paciente cuyos ojos están en la posición primaria; se le dice al paciente que mire lateralmente el dedo a la derecha y a la izquierda, overshoot o undershoot de los dos lados es entonces estimado).

0= ausente.

1= overshoot claro bilateral o undershoot de la sacada.

Score: -----.

Score alteraciones oculares: -----/6.

Score Total Ataxia: -----/ 100.

ANEXO 3 ESTUDIOS REALIZADOS

A)



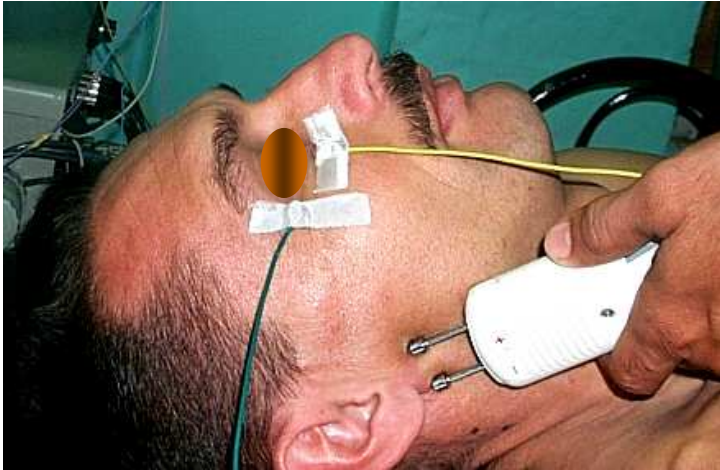
B)



Medición de la cara y determinación del tipo facial

A) Medición distancia Of-Na

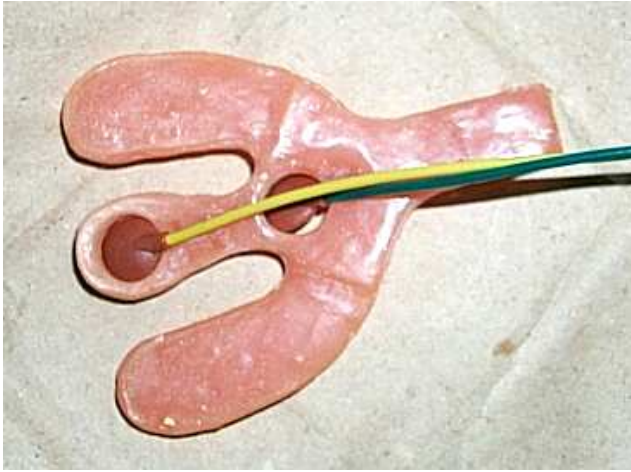
B) Medición distancia bizigomática



Conducción nerviosa del facial



Conducción nerviosa del accesorio



Dispositivo para la conducción nerviosa motora del nervio hipogloso



Conducción nerviosa del hipogloso



Reflejo de parpadeo (Blink Reflex)



Reflejo T mentoniano



PEATC

Anexo 4 Planilla de recolección de datos

Paciente

Control

			200

Asintomático Enfermo Estadío Evol. Herencia Repet ___/___

Datos de identidad

Nombre(s)		1er apellido		2do apellido	
edad	ocupación	dirección			
		Mcpio.		Prov.	

Examen Bucal

Sup														
	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
Inf														

Relación de oclusión:

Dientes perdidos (nomenclatura dígito 2)

1 año														
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Estudios de conducción motora

Of-Na	
Bicig.	

Nervio		Hipogloso	Facial	AC Espinal
Latencia	1			
	2			
Duración	1			
	2			
Fases	1			
	2			
Amplitud	1			
	2			
Área	1			
	2			
Estímulo	1			
	2			

Blink Reflex			Ipsi	Contra
R1	Lat1	1		
	Pico	1		
	Lat1	2		
R2	Pico	2		
	1			
	2			

T. Ment.	
Latencia	
Duración	

Anexo 5. Características generales de la población estudiada.

<i>Variables</i>	<i>Sanos</i>	<i>Enfermos</i>	<i>Presintomáticos</i>
<i>Edad</i>	34,02 ±8,43 (20-50)	39,94 ± 11,41 (16-60)	36,10 ± 10,50 (19-62)
<i>Sexo</i> <i>F</i>	60	37	28
<i>M</i>	40	53	14
<i>Edad Inicio</i>	-	26,79 ± 9,86 (8-60)	-
<i>T evolucion</i>	-	13,25 ± 7,61 (1-42)	-
<i>Herencia</i> <i>Materna</i>	-	56	19
<i>Paterna</i>	-	32	22
<i>Esporádicos</i>	-	2	1
<i>Alelo 1</i>	-	22,08 ± 1,31 (19-33)	22,74 ± 2,33 ()
<i>Alelo 2</i>	-	40,57 ± 3,37 (34-53)	36,68 ± 2,47 (32-42)
<i>SCORE TOTAL</i>	-	50,06± 17,32 (5,88-92)	-
<i>N Total</i>	100	90	42

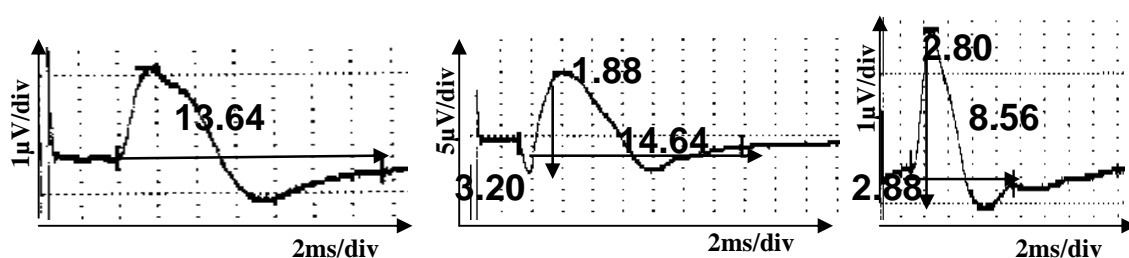
Anexo 6. Representación gráfica de los registros de los estudios de conducción de los nervios: facial (A), accesorio (B) e hipogloso (C) en un descendiente presintomático masculino de 34 años y CAG 22/35, un sujeto enfermo, masculino, de 40 años de edad, con tiempo de evolución de 21 años y CAG 22/41, un control, masculino de 37 años. Se observa prolongación de la latencia y la duración del potencial en el enfermo en relación con el control para los tres ejemplos y la caída de la amplitud del potencial del nervio facial en el enfermo respecto al control. En el sujeto presintomático se observa prologación de la duración del nervio facial e hipogloso.

(A) Facial

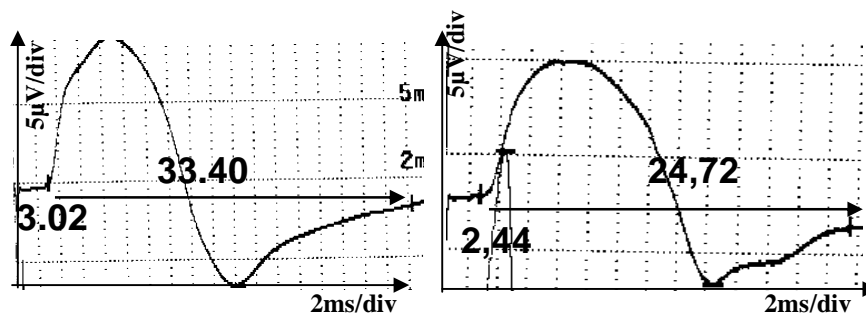
Presintomático

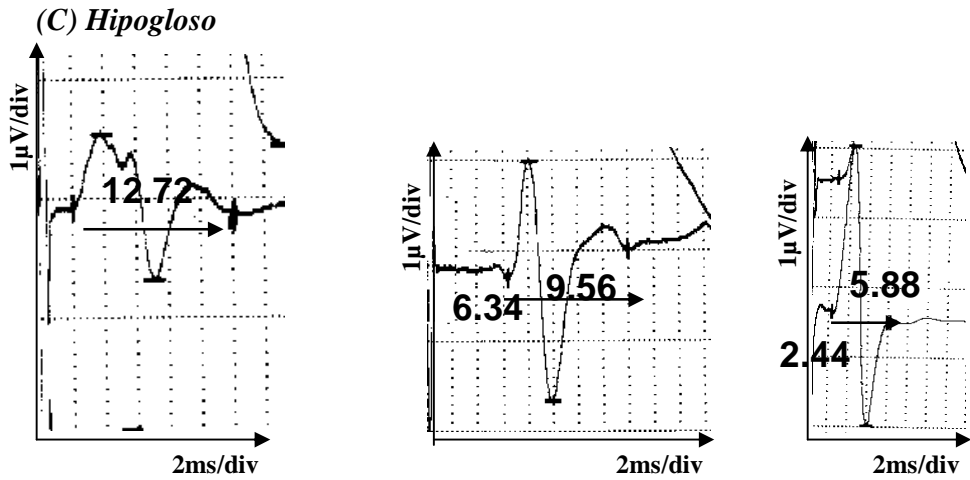
Enfermo

Control



(B) Accesorio





Anexo 7. Representación gráfica de un registro del reflejo de parpadeo de un presintomático masculino de 35 años (A), un enfermo masculino, de 35 años, tiempo de evolución de 23 años y CAG de 22/42 (B) y un control masculino de 33 años (C). Se observa prolongación de la latencia del componente R2 homo y contralateral en el sujeto enfermo (41,2 ms y 47,8 ms respectivamente) con respecto al sujeto sano (32,4 ms).

(A) Presintomático

(B) Enfermo

(C) Control

