



10
29. 11233

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

MANUEL VELASCO SUAREZ

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:

N E U R O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. SILVERIO RIVAS NAVARRO

ASESORES:

DR. ENRIQUE OTERO SILICEO

DRA. ELISA ALONSO VILATELA



MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN

FEB. 1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE	PAG.
INTRODUCCION.....	1
ASPECTOS HISTORICOS Y CLASIFICACION.....	4
ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSA TIPO II.....	8
ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSA TIPO III.....	8
ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSA TIPO IV.....	9
ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSA TIPO V.....	9
CAUSAS TRATABLES DE ATAXIAS HEREDITARIAS..	11
ATAXIA DE FRIEDREICH.....	12
ATAXIA TELANGIECTASIA.....	16
MATERIAL Y METODOS.....	18
RESULTADOS.....	20
CONCLUSIONES.....	27
GRAFICAS Y TABLAS.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	77

INTRODUCCION

La ataxia hereditaria es un término que se aplica a un grupo de enfermedades que incluyen -- a la degeneración espinocerebelosa y a la atrofia olivopontocerebelosa(AOPC). Ambas son un grupo de alteraciones genéticas que tienen en común una -- ataxia lentamente progresiva,pueden estar asociadas a síntomas de afección de cordones posteriores,vía piramidal,núcleos pontinos,ganglios basales,demencia,atrofia óptica y neuropatía periférica.(1,4,6,8,10,19).

Los síntomas,edad de presentación y curso varían de familia en familia.La transmisión genética puede ser autosómica dominante,recesiva,esporádica y la ligada al sexo no ha sido bien documentada. (22,30).

La clasificación de la degeneración del cerebelo y sus conexiones,hasta el momento,no ha sido del todo satisfactoria,debido a que frecuentemente no hay una correlación clínica y anatómica ,así como también a la existencia de muchos -- casos incompletos y además por el número de --- formas aberrantes,de transición,que otras las -- convencionales ya establecidas.(8,10,56).

Existen cuando menos unos 60 síndromes diferentes. Para Roger Duvoisin (16) la atrofia oli-

vo pontocerebelosa(AOPC) la considera como un grupo heterogeneo de enfermedades neurológicas degenerativas morfológicamente marcadas por más de una enfermedad.La mayoría de los autores están de acuerdo con Oppenheimer (1984)de que la AOPC debe de estar incluida sobre la amplia rúbrica patológica de la degeneración sistémica múltiple.(6,47).

La AOPC ha sido expuesta a múltiples revisiones como la de Scherer en 1933;Welte en 1939; Rosenhagen en 1943;Crichtley y Greenfield en 1954; Ule en 1957;Bullo en 1960;Escourolle y Masson en 1967;Veron en 1968;Becker en 1969;Konigsmark y Weiner en 1970;Eadie en 1975; Harding en 1981.

INVESTIGACIONES BIOQUIMICAS

Los estudios bioquímicos especialmente en la ataxia de Friedreich (AF)empezaron con trabajos de Robinson en estudios de necropsias.El encontró disminución del glutamato y aspartato con un incremento de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en la médula espinal(56).Posteriormente otros autores como Butterworth y Huxtable lo encontraron también en el cerebro.

Tanto Barbeau, D' Angelo y Livingstone encontraron elevación anormal de piruvato - después de la carga de glucosa en los pacientes con ataxia de Friedreich (AF) (3,4, 5,15). Kark y Blass y Menon reportaron una deficiencia de piruvato y una disminución de la actividad del complejo alfa-ceto-glutarato deshidrogenasa (KGDHC) en los fibroblastos de los pacientes con AF sugiriendo un defecto en la deshidrogenasa lipoyamida (31), así como en la descarboxilación del piruvato (PDHC). Sin embargo otros estudios como los de Robinson ponen en duda - estos hallazgos ya que de sus pacientes el 50% tenían estas deficiencias y no eran - ataxia de Friedreich (AF).

En el estudio Cooperativo de Quebec la hipótesis principal es un defecto en el -- ácido linoléico al incorporarse dentro de las lipoproteínas (51), más reciente Bar -- beau (3) señala como anomalía principal en el transporte de ácido taurino en la - célula y subsecuentemente elevación en el cerebro. Stumpf junto con Bottacchi y DiDonato encontraron deficiencia en la actividad en la enzima málica mitocondrial en - los fibroblastos.

ASPECTOS HISTORICOS

La AOPC es un síndrome patológico que comprende la degeneración del puente, núcleos arcuatos, pontinos, pedúnculo cerebeloso, junto con una disminución de la sustancia blanca y células de Purkinje en los hemisferios cerebelosos (6,13,14). Esta constelación de características patológicas raramente se presentan aisladas, los cambios asociados degenerativos en los ganglios basales, núcleo dentado, corteza cerebral, médula espinal o nervios periféricos es la regla más que la excepción. Las manifestaciones cerebelosas se presentan en el 90%. (16,18).

En 1894 Menzel reportó el primer caso de AOPC. En la familia había 6 miembros afectados durante 3 generaciones. La edad de presentación varió entre los 13 y 59 años. Las manifestaciones clínicas principales fueron la ataxia, temblor, movimientos involuntarios alteraciones sensitivas, disartria, disfagia, signos de afección de neurona motora superior (35). Patológicamente se encontró atrofia de hemisferios cerebelosos y en menor proporción al vermis, amígdala y floculo. Hubo disminución en las células de Purkinje y granulosas, así también alteración en la sustancia blanca. La disminución neuronal fue igual tanto en los

nucleos olivares y en la base del puente. La medula espinal mostró menos fibras en el tracto piramidal y espinocerebeloso--dorsal, en algunos se encontró disminución neuronal en los cuernos posteriores, columnas de Clarke y en los cuernos anteriores.

El término de AOPC fué empleado por -- primera vez por Dejerine y Thomas en 1900-- (22,30). Su descripción lo fué en 2 pacientes jóvenes sin antecedentes familiares, -- con edades entre 40 y 52 años cuyas características clínicas fué la disartria, ataxia cerebelosa, aumento del tono muscular-- en los miembros inferiores y en un caso -- hubo atrofia de los musculos de las manos. El estudio post mortem reveló degeneración de la corteza cerebelosa, de mayor predominio en los hemisferios, disminución en -- las celulas de Purkinje, moderada atrofia-- del nucleo dentado con mayores cambios en las olivas, nucleos pontinos y pedúnculos-- cerebelosos, la médula espinal no fué examinada adecuadamente. (35)

CLASIFICACION

 Los intentos de clasificar las AOPC se -- remonta desde 1900 cuando Dejerine y Thomas separan sus casos aislados con los de tipo--

familiar(Menzel).Greenfield las dividió luego en un tipo hereditario familiar (tipo A - de Menzel) y un grupo esporádico(Dejerine - Thomas);Pratt la dividió en 2 tipos:un grupo con compromiso medular y el otro sin involucro a la misma.Luego Becker la dividió en 3-grupos:dominante, recesiva(en éste grupo incluyó a los casos esporádicos) y el tercer-grupo comprendió a los casos atípicos con presentación clínica variable.Konigsmark y Weiner las clasificaron en 5 tipos de acuerdo a bases clínicas,genéticas y patológicas: tipo I dominante;tipo II recesiva;tipo III con degeneración retiniana; tipo IV de Schut y Haymaker;tipo V con demencia,oftalmoplegia y signos extrapiramidales(35).Este último estudio tiene su crítica por la mayoría de los autores(6)debido a que hay incertidumbre en algunos pacientes con los diferentes grupos, como por ejemplo el paciente de Gray y Oliver (1941) tipo I,debería de corresponder al tipo IV por tener pedigree Schut, así como también los casos de Destunis (1944)y los de -- Rosenhagen (1943) que deberían de estar en el tipo V debido a la demencia profunda que presentaron. Para Berciano(6) la clasificación - ideal es la de Greenfield (1954).

En terminos generales hay 3 grandes grupos en los pacientes con ataxias. La de herencia dominante, la recesiva y la esporádica.

Las ataxias dominantes son comunes, la enfermedad empieza desde los 2 a los 80 años, aunque con mayor frecuencia entre la segunda y quinta decada de la vida. La ataxia involucra la marcha y las extremidades, la oftalmoplegia es frecuente, sobre todo en los movimientos sacádicos, la rigidez resulta del involucro tanto de la vía piramidal y de los ganglios basales. Típicamente hay hiperreflexia al inicio de la enfermedad. La demencia se desarrolla tardiamente en algunos pacientes.

Las ataxias dominantes han sido descritas por una gran variedad de nombres (ver tabla 1). Hay involucro de los cordones de la medula espinal, cerebelo, olivas, puente, retina, así como también afectación de las motoneuronas de las astas anteriores, ganglios basales y corteza cerebral. En varias familias la lesión se encuentra localizada cerca del locus HLA del cromosoma 6 (43,52).

En las ataxias de herencia recesiva la variedad mas común es la de Friedreich otras formas son reconocidas debido a sus características clínicas o anorma-

lidades metabólicas. Es importante hacer mención en este grupo a las ataxias tratables. (tabla 2).

ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSIA TIPO II

De los 5 grupos de la clasificación de Königsmark, es la única con patrón autosómico recesivo. Fue descrita por Fickler y Winkler. Clínicamente se diferencia de la del tipo I debido a que no hay alteraciones sensitivas y no hay movimientos anormales. Patológicamente no hay involucramiento de sustancia nigra, núcleo dentado y la médula espinal, muchos de este grupo se consideran esporádicos.

ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSIA TIPO III

La enfermedad es transmitida con un carácter autosómico dominante, ha sido descrita en 5 familias, se caracteriza por ataxia, temblor, disminución progresiva de la agudeza visual por degeneración retiniana, en algunas ocasiones hay oftalmoplegia, nistagmus, la afección de neurona motora superior fue más que la del tipo I o II. El estudio patológico mostró AOPC con mayor involucro en el vermis, retinitis pigmentosa con adhesión de la retina a la coroides. (35).

ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSA TIPO IV
(SCHUT-HAYMAKER)

Es autosómica dominante, la edad de presentación es entre los 17 a 30 años, - el cuadro clínico se manifiesta por ataxia tanto en los miembros superiores como en los inferiores, disartria, parálisis facial, laríngea, disfagia y la hipo e hiperreflexia pueden estar presentes. Patológicamente además de la disminución neuronal tanto cerebelosa y olivar, la médula espinal muestra disminución celular-- de las astas anteriores, de los tractos espinocerebelosos y cordones posteriores También distingue a este tipo el involucro de los nervios craneales IX, X, XII.

ATROFIA OLIVO PONTOCEREBELOSA TIPO V

Es autosómica dominante, aparece entre los 7 y 45 años, las familias fueron descritas por Carter y Sukavajana así como también por Konigsmark y Lipton. El cuadro clínico se manifiesta por ataxias-- extremidades, disartria, parálisis oculomotora, demencia y signos extrapiramidales. Patológicamente mostró atrofia olivopontocerebelosa y una disminución neuronal muy marcada en la substancia nigra--nucleo del tercer nervio, nucleo lenticular y corteza cerebral.

TABLA 1 ATAXIAS DOMINANTES

- Degeneración espinocerebelosa tipo Marie
 - Degeneración espinocerebelosa tipo Holmes
 - Degeneración espinocerebelosa tipo Menzel
 - Ataxia espastica hereditaria tipo Sanger Brown
 - Atrofia cerebelosa cortical tardia
 - Degeneración Cerebelo-olivar
 - Atrofia olivo pontocerebelosa
 - Degeneración estriado-nigral
 - Enfermedad de Machado
 - Enfermedad de los Azoreanos
 - Enfermedad de Joseph
 - Ataxia de cordones posteriores de Biemond
 - Paraplejia espastica hereditaria
-

TABLA 2 CAUSAS TRATABLES DE ATAXIAS HEREDITARIAS

Enfermedad	anormalid metabolica	caract clinicas	trat
Refsum	alfa hidro xilasa del aci do fitanico.	retinitis pigmentosa cardiomiop neurop.hipert ictiosis.	restric en diet acido - fitanic.
Bassen- Kornzweig	Abetalipo-pro teinemia.	Acanthocytosis retin.pigment. mala absorc.de grasas.	Vit E
Wilson	Acumulación de cobre	anillo de Kayser Fleischer alt. hepaticas	penicila mida.BAL EDTA
Hartnup	mala absorción de tryptofano	pelagra ataxia interm.	niacina
Ataxia period familiar	desconocida	ataques episod empeora con el embarazo	acetazo- lamida.
Defectos ciclo de urea.	enzimas del metabolismo urea	hiper-amonemia	rest prot arginina- benzoatos alfa ceto- acidos.
Def.de Car- boxilasa mul tiple	deficiencia de de biotinidasa	alopecia inf.recurentes organica-ciduria	biotina

E D A D

En la revisión de Berciano(6), en 117 - casos, la edad de presentación fué entre los 2 meses y 53 años en la AOPC familiar y hasta 66 años en la esporádica. El promedio de edad es de 28.35 ± 1.8 años para la del tipo familiar y 49.22 ± 1.64 años para la esporádica (P menor a 0.001). La duración de la enfermedad en esta misma revisión varió entre los 3 meses y 38 años (tipo familiar) y de 4 meses a 20 años (esporádica), la duración promedio fué de 14.88 ± 1.22 años para la de tipo familiar y la de 6.31 ± 0.53 años para la esporádica (P menor a 0.001).

El sexo (masculino y femenino) en la tipo familiar es de 1.9:1 (34/20) y de 1:1 (31/32) en la esporádica.

ATAXIA DE FRIEDREICH

Es una enfermedad hereditaria progresiva, degenerativa de la médula espinal - caracterizada por involucro a los tractos espinocerebelosos, cordones posteriores, - vía corticoespinal, comúnmente asociados a defectos miocárdicos, así como también a ciertos cambios degenerativos del sistema nervioso fuera de la médula espinal, de acuerdo a Geoffroy el fenotipo básico de la ataxia de Friedreich es el siguiente:

Herencia autosómico recesivo
antes de la pubertad: ataxia
 escoliosis
rápida progresión en el transcurso de 2 años
 ataxia de los Ms inferiores
 escoliosis
 disminución del sentido de posición, vi--
 bración y ligero en el tacto.
 disminución de los REM.

Cardiomiopatía
ausencia de oftalmoplegia y demencia.

ASPECTOS HISTORICOS

Nicolaus Friedreich de Heidelberg entre los años de 1863 y 1877 describió 9 pacientes, miembros de 3 familias (28, 56, 57, 60) que padecían una enfermedad cuya característica principal era la ataxia de la marcha. Friedreich la llamó atrofia degenerativa de los cordones posteriores (60). Distinguió claramente sus casos con los de las tabes dorsal sífilítica (1) manifestó su patrón hereditario, la edad temprana de su presentación, la afección predominante en el sexo femenino, (7 de sus 9 casos) y ausencia de alteración sensorial excepto en los casos avanzados. Notó además ataxia en las 4 extremidades, nistagmus, trastornos en la coordinación de la palabra, debilidad muscular en los miembros inferiores y después en los superiores, arreflexia en los miembros inferiores, xifo escoliosis, deformidades en los pies

defectos cardiacos, cinco de los 9 pacientes murieron de fiebre tifoidea y 4 de estos fueron autopsiados. Se encontró degeneración de cordones posteriores a nivel de la medula espinal incluso llegando hasta el bulbo. Involucró además a los cordones laterales, microscópicamente se encontró atrofia de las fibras nerviosas, desmielinización y reemplazo por tejido fibrilar fino, había degeneración de las columnas de Clarke y también en el núcleo hipogloso, las raíces nerviosas se encontraron atroficas especialmente en la región lumbar (60)

Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque también se han considerado algunos casos como autosómico dominante. Stucki y Luban en 1953 hacen mención de factores predisponentes o precipitantes como las infecciones. Nardone en 1956 describe a 2 pacientes con AF precipitadas por ataques de estomatitis y de trauma craneal por Gimeno y Martinez (1, 56, 57). Ya se mencionó la importancia de los cambios bioquímicos en el cerebelo como la disminución del GABA, Glutamato, aspartato, y el aumento del ácido taurino. (16).

INCIDENCIA

Kinnier y Wilson (1954) reportaron 15923 admisiones al Nationale Hospital for Nervous Diseases London, de las cuales solo el 0.4% eran ataxia de Friedreich.

En Suecia ocupa el 2 por cada ----

100,000 de la población (60).

SEXO

De acuerdo a la extensa revisión de casos-publicados(472) por Bell y Carmichael concluyen que no hay diferencia de sexo.(60).

La edad de presentación para la mayoría de los autores es la de antes de la pubertad,frecuentemente entre los 7 y 8 años y raramente después--de los 16 (21,60).

El curso clínico es gradual ,lentamente progresivo ,los síntomas prodrómicos duran de 5 a -10 años antes de la aparición de la ataxia,como la astenia,fatiga,nerviosismo,cefalea, incluso al enfermo lo catalogan como neurótico.Antes de la ataxia puede haber disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos,pie cavo,escoliosis,enfermedades congénitas de los oídos,ojos y corazón. El síntoma inicial es la ataxia de la marcha,ocasionalmente puede presentarse en forma brusca sobre todo después de una enfermedad febril,hay un involucro importante en las habilidades del movimiento voluntario sobre todo en los miembros inferiores y luego en los superiores,así como también la paresia y la atrofia.--Es obvia la participación de la sensibilidad ---por afección de cordones posteriores con sensibilidad superficial normal.Los nervios craneales

pueden estar normales pero se puede presentar sordera, vértigo, parálisis ocular, atrofia óptica, retinitis pigmentosa, cataratas(11,47,56,60).

Como parte del tratamiento en algunos estudios se menciona la mejoría transitoria de la ataxia con la administración de tirotofina, así como la lecitina. El estudio de Melancon(40) no apoya tal beneficio así también se menciona a la fisostigmina y guanidina(56).

ATAXIA TELANGIECTASIA

Fue descrita por primera vez por Louis-Bar en 1941, sin embargo el nombre se le debe a Border y Sedgwick que pensaban que podría formar parte de las llamadas facomatosis. El síndrome se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva que empieza en la infancia, acompañada de telangiectasia oculocutánea e infección senopulmonar. La enfermedad es hereditaria autosómico recesivo. Un defecto en el mecanismo de inmunidad e hipoplasia del timo han sido demostrados. El desarrollo de neoplasia maligna no es raro(24,36,46). Existe un decremento en las inmunoglobulinas séricas predominantemente de IgA. De las neoplasias asociadas se mencionan a los linfomas malignos disgerminomas del ovario, meduloblastomas, gliomas y adenocarcinomas gástrico(24,61).

(-17-)

De acuerdo a Strich(55) se caracteriza desde el punto de vista neuropatológico de atrofia cerebelosa, médula espinal involucrando predominantemente los cordones posteriores, amiotrofia neurogénica y cambios peculiares en las raíces dorsales - ganglios simpáticos y nervios periféricos. Aguilar y colaboradores confirman los hallazgos de Strich (1966), llamando la atención sobre la presencia de cambios degenerativos en los cuernos anteriores de la médula espinal(36), junto con Centerwall y Miller también reportaron anomalías en la sustancia nigra, núcleos mesencefálicos, los cuales explican la apraxia ocular y un tipo de parkinsonismo que tienen los enfermos.

MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio de revisión retrospectiva, estadística y descriptiva de 81 expedientes con diagnóstico clínico de ataxia hereditaria, de acuerdo al tipo de -- herencia, hallazgos clínicos y estudios paraclínicos. Por medio de dendrogramas de grupos intentamos clasificarlas y encasillarlas de acuerdo a los 60 síndromes y/o enfermedades heredo-ataxicas descritas en la literatura.

Los expedientes fueron obtenidos del -- archivo de la Clínica de Genética, de la de -- Discinesias, del sector de internamiento, -- así como del archivo general del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Los datos que se recogieron para su análisis -- estadístico fueron el número de expediente, fecha de la primera consulta, sexo, edad, antecedentes familiares de consanguinidad-intoxicaciones, alcoholismo, diabetes mellitus, tiempo de evolución del padecimiento, y 99 síntomas y signos neurológicos. Así -- también se valoraron las características -- de los siguientes estudios: TAC de cráneo, -- EEG, IRM, LCR. El análisis estadístico se -- llevó a cabo por medio de tablas de contingencia 2x2 y con la prueba exacta de Fisher.

(-19-)

Se excluyeron los expedientes que demostraron, por medio de estudios de neuro---
imagen y de LCR, neoplasia, proceso inflama-
torio o enfermedad desmielizante.

RESULTADOS

De los 81 expedientes con el diagnóstico de ataxia hereditaria, 43 fueron mujeres (53.09%) y 38 fueron hombres (46.91%). Con herencia dominante fueron 19 (23.45%), recesiva 18 (22.22%) y sin antecedentes de familiares afectados fueron 44 (54.32%) (gráfica # 1); de acuerdo con esta clasificación tuvieron herencia dominante en los masculinos un 57.89%, para los recesivos el 50% y para los de no antecedentes el 39.53% (gráfica # 2). La edad promedio fue mayor para los pacientes que no tenían antecedentes familiares y fue de 38.16 años, en cambio para los que tenían herencia dominante fue de 33.05 años, para los recesivos fue de 29.94 años (P menor a 0.05). (gráfica # 3). El tiempo de evolución en años también se valoró con los siguientes resultados: con patrón de herencia recesiva fue de 11.17 años, dominante 9.13 años y sin antecedentes familiares 4.72 años (P menor a 0.05). Gráfica # 4).

Los pacientes con alcoholismo fueron 14 (17.5%), 13 hombres y una mujer. (gráfica # 5). Los que tuvieron contacto con tóxicos (marihuana y otros) fueron 2 hombres (2.5%) (gráfica # 6), los que tenían antecedentes de consanguinidad fueron 6 (7.40%) (gráfica # 7).

En relación al cuadro clínico, se agruparon en síndromes, el cerebeloso fué el más frecuente: con ataxia de la marcha-- (98.76%), dismetría (98.76%), disdiado - cocinesia (88.88%), trastornos del equilibrio (83.93%), disartria (82.71%), Tan -- dem alterado (60.49%), nistagmus (54.32%), temblor (50.71%), Romberg (43.20%), ata-- xia troncal (38.27%), dismetría ocular-- (33.33%), Holmes (32.09%), hipotonía --- (22.22%), disinergia (9.87%), mioclonías-- (1.23%) (Gráficas # 8, 9).

Como parte de síndrome de afección-- de neurona motora superior se presentaron los siguientes: hiperreflexia -- (58.02%), Babinski (41.97%), espastici -- dad (20.94%) y disminución de la fuerza muscular (16.04%). (gráfica # 10).

Las alteraciones corticales: memo-- ria (48.14%), atávicos (40.74%), inatención (34.56%), trastornos de abstra --- cción (30.86%), de juicio (24.69%), de -- afecto (20.98%), agnosias (9.87%), con--- vulsiones (9.87%), alucinaciones (8.64%) y alteraciones en los esfínteres --- (4.93%). gráfica # 11).

Como parte de síntomas y signos de tallo-cerebral: la alteración en el nistagmo -- óptico-cinético(NOC) se presentó en un -- 48.14%, la oftalmoplegia externa en un -- 25.92%, diplopia(20.98%), ptosis palpebral (2.46%), disfagia(1.23%) y Parinaud en la misma proporción.(gráfica # 12).

Como parte de síndrome de afección de nervios periféricos, la hiporreflexia osteotendinosa se presentó en un 22.21%, -- las alteraciones sensitivas en un 16.04%, la atrofia muscular en un 13.58%, la hipacusia en un 8.64% y la presencia de fasciculaciones en un 7.40%(gráfica # 13). Como alteraciones oculares: la disminución de la agudeza visual se presentó en un -- 13.58%, las telangiectasias en un 3.70% y las cataratas en un 2.46% (gráfica #14). Como parte de trastorno extrapiramidal-- los movimientos involuntarios se presentaron en un 8.64%, con igual porcentaje -- la rigidez y en un 2.46% la distonía (gráfica # 15). Por último, como deformaciones articulares, la escoliosis se presentó en un 7.40%, el pie cavo en un 6.17% y la xifosis en un 4.93%.(gráfica 16).

Se realizaron 63 LCR de los cuales 3(4.76%) se consideraron anormales por tener pleocitosis mayor de cinco, 12(19.04%) por proteinorraquia mayor de 45mg%. A 13 se determinó bandas oligoclonales que resultaron negativas. (gráfica #17). EEG se realizó a 41 pacientes, 13 fueron anormales(31.70%) por actividad -- theta-delta. PEV en siete pacientes, 5(57.14%) fueron anormales por disminución del voltaje y latencias prolongadas. A 23 pacientes se les realizó PEAT y se encontró anomalidad en 19(82.60%) por morfología alterada y prolongación de las latencias entre las ondas I a V. Así también los PESS de 7, cinco fueron anormales por sus latencias prolongadas. (gráfica #18).

Se realizaron 68 TACs de cráneo y 31 IRM de las cuales 48(70.58%) y 29(93.54%) fueron anormales respectivamente. En las TACs se encontró atrofia de cerebelo y en las IRM se determinó además atrofia de tallo cerebral. (gráfica # 19).

De acuerdo con el patrón de herencia, se analizó la frecuencia de los siguientes -- signos y síntomas en cada subgrupo con los siguientes resultados:

Romberg alterado que correlacionó en forma significativa en los pacientes con "con herencia esporádica", mas que con los de "herencia dominante".(gráfica #24).La ataxia de tronco-la memoria alterada y la inatención fueron -- mas frecuentes en los pacientes con "herencia recesiva"que en los de herencia dominante".(gráficas 25,26,27).Las agnosias lo fueron en los pacientes con "herencia esporádica",cuando comparados con los 2 grupos restantes.(gráfica#28).Las crisis fueron mas-- en los pacientes con "herencia recesiva"que en los "esporadicos".(gráfica #29).Las alucinaciones fueron significativamente mas para los de "herencia dominante"como para los "recesivos".(gráfica #30).La oftalmoplegia externa tambien lo fué para los pacientes-- con"herencia dominante" en contra de los -- 2 grupos restantes.(gráfica #31).La diplopia lo fué para los de herencia "dominante" y menor en los de "herencia recesiva".(gráfica #32).La hiporreflexia o arreflexia,la escoliosis,el pie cavo y la xifosis correlacionaron en forma estadisticamente significativa en los sujetos con "herencia recesiva",al compararlos con los 2 grupos restantes.(gráficas #35,36,37,38).Las alteraciones sensitivas fueron mas frecuentes en los -- pacientes con "herencia dominante"que en -- los "esporádicos".(gráfica #39).En el grupo de"recesivos"las atrofi as musculares fueron--

mas frecuentes(gráfica# 40).La hipoacusia- en los "recesivos"fué mas frecuente que en los"esporadicos"(gráfica #41).Las fascicu- laciones y la rigidéz muscular,ambas signi- ficativamente mas frecuentes en"herencia- dominante" que en los "recesivos"(gráfica #42,43).Por último, en los movimientos - coreicos se presentaron en los de "heren- cia recesiva" y no en los de "herencia do- minante" en forma estadísticamente signi- ficativa.(gráfica #44).

Se correlacionaron todos los datos - obtenidos con los 3 grupos de herencia-- (dominante,recesiva y esporádica)por me- dio de tablas de contingencia 2x2 y con- la prueba exacta de Fisher.En la Tabla - # 3,se muestran los datos de correlación positiva o negativa para los de herencia- dominante y la tabla # 4 para los de he- rencia recesiva.

Por último los cuadros clínicos de- los 81 sujetos se cotejaron con los cua- dros de AOPC y se obtuvo la frecuencia - de subgrupos a la clasificación de Ko -- nigsmark y Weiner;como lo señala la grá- fica (47) la AOPC tipo II fué la mas - frecuente, en un 28%,luego la AOPC no - especificada(NSP)en un 22.5%,la AOPC--

(-26-)

tipo I y la tipo V en un 10% cada una, la AOPC tipo IV en un 5% y la tipo III en un 2.5%. Incluimos en "otros diagnosticos" a la ataxia de Friedreich y a la ataxia Telangiectasia, que juntas representaron el 21% de todo el grupo.

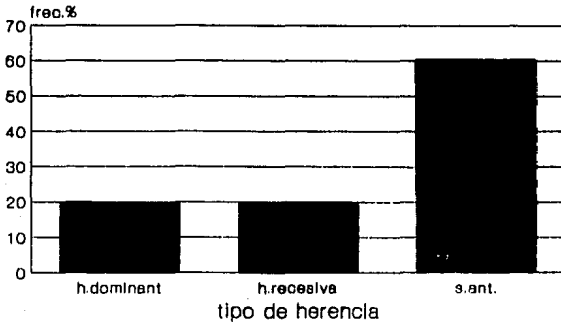
CONCLUSIONES

- 1.-De los 81 sujetos con ataxia no hubo predominio de los sexos.
- 2.-La frecuencia(53.75%)y la edad promedio --- (38.16años) fueron mayores en los pacientes "sin patrón de herencia"(P menor a 0.05).
- 3.-El mayor tiempo de evolución se encontró - en los sujetos con ataxia con herencia recesiva(11.17años) y el menor en los pacientes "sin antecedentes familiares o esporádicos"(4.72años, P menor a 0.05).
- 4.-En las ataxias los síndromes mas frecuentes fueron: el cerebeloso global,el de afección de neurona motora superior,el de alteraciones corticales,el de alteraciones de tallo cerebral,el de afección de nervios periféricos,así como también las afecciones oculares,los trastornos extrapiramidales diversos y las deformaciones esqueléticas específicas de ésta patología.
- 5.-Con antecedentes de alcoholismo se encontró el 17.5% de los sujetos,en su mayor parte - del sexo masculino.
- 6.-Por medio de tablas de contingencia 2x2 y - prueba exacta de Fisher,se obtuvieron las - determinantes para el diagnostico diferencial de las ataxias.De acuerdo al tipo de - herencia.Las asociaciones positivas mas fre-

cuentas para los de "herencia dominante" -- fueron: la oftalmoplegia externa, la diplopia y las alteraciones sensitivas. Las asociaciones negativas para esa misma herencia fueron las alteraciones del equilibrio, los reflejos atáxicos y el Romberg.

- 7.-En cambio las asociaciones positivas para el diagnóstico de las ataxias con "herencia-recesiva" fueron: la disdiadococinesia, la hiporreflexia, el pie cavo, las alteraciones de la marcha en Tandem, la escoliosis, la xifosis, los movimientos coreicos, las atrofiás musculares, la inatención, el Babinski, las -- alteraciones de memoria y de otras funciones nerviosas superiores. Con asociación negativa de valor significativa fueron: la dismetría ocular, la disminución de la agudeza visual-- la diplopia y la hiperproteinorraquia.

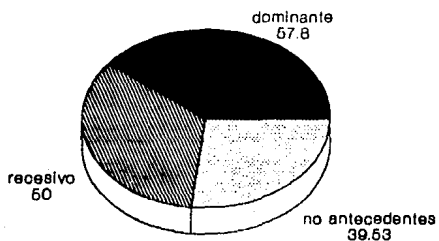
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS tipos de herencia



otero/alonso/rivas(1991)

GRAFICA # 1.

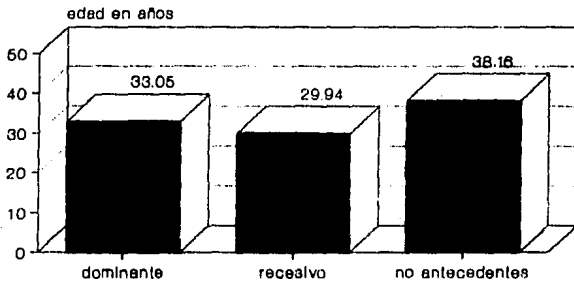
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS. masculinos.



Grafica 2.

patron de herencia.

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS. Edad y antecedentes hereditarios

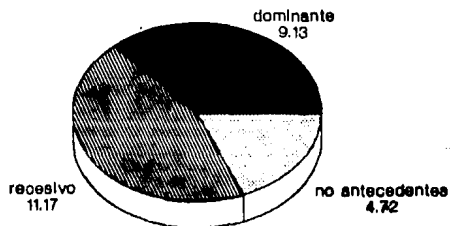


Gráfica 3.

$p < 0.05$

(-32-)

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS. tiempo de evolución (años).

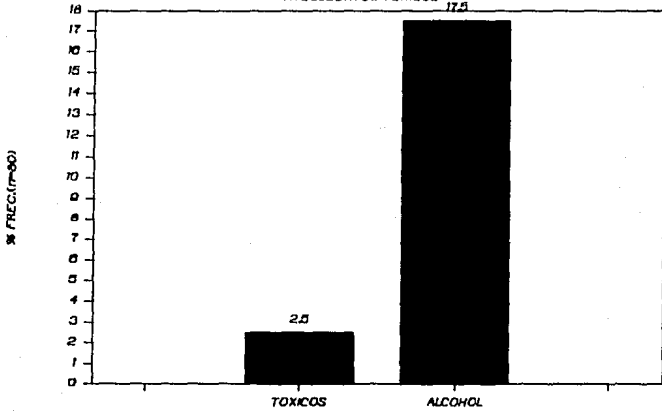


Grafica 4.

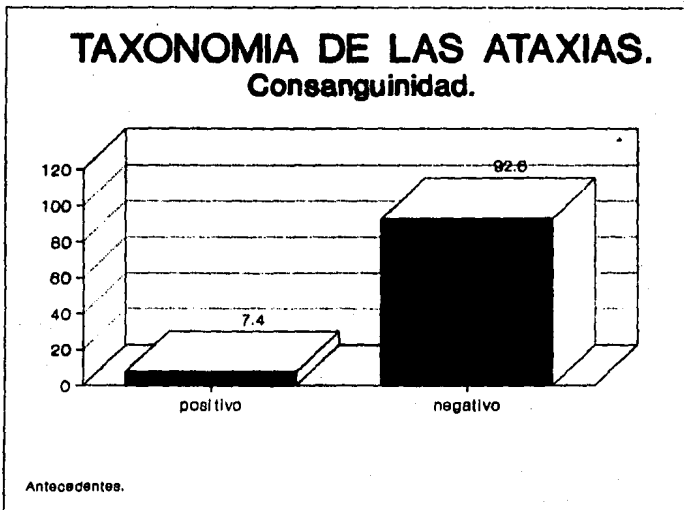
$p < 0.05$

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS

ANTECEDENTES TOXICOS

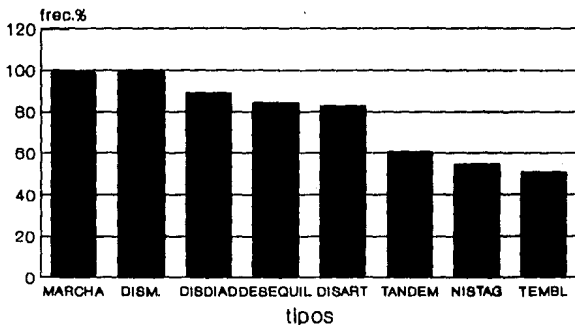


GRAFICA # 5



GRAFICA # 7

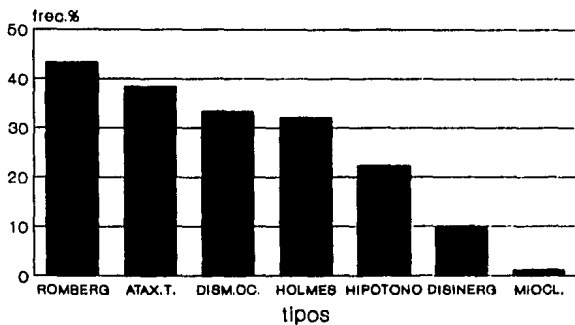
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS alteraciones cerebelosas (I)



otero/alonso/rivas (1991)

**GRAFICA #8. PRINCIPALES ALTERACIONES CEREBELOSAS (I) INDEPENDIEN-
TEMENTE DEL GRUPO DE HERENCIA.**

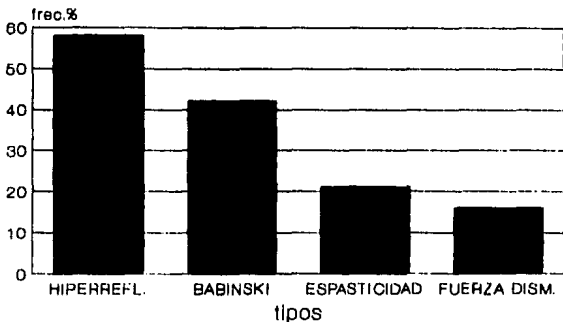
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS alteraciones cerebelosas (II)



otero/alonso/rivas (1991)

**GRAFICA # 9. PRINCIPALES ALTERACIONES CEREBELOSAS INDEPENDIEN-
TEMENTE DEL PATRON DE HERENCIA.**

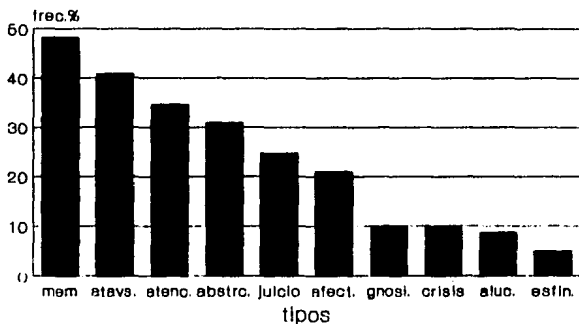
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS DATOS DE PIRAMIDALISMO



otero/alonso/rivas(1991)

GRAFICA # 10. PRINCIPALES AFECCIONES DE NEURONA MOTORA SUPERIOR INDEPENDIEMENTE DEL GRUPO DE HERENCIA.

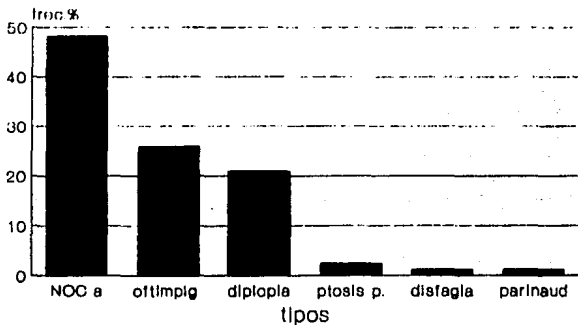
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS SIGNOS CORTICALES



otero/alonso/rivas (1991)

GRAFICA # 11. PRINCIPALES SIGNOS CORTICALES INDEPENDIENTEMENTE DEL PATRON DE HERENCIA.

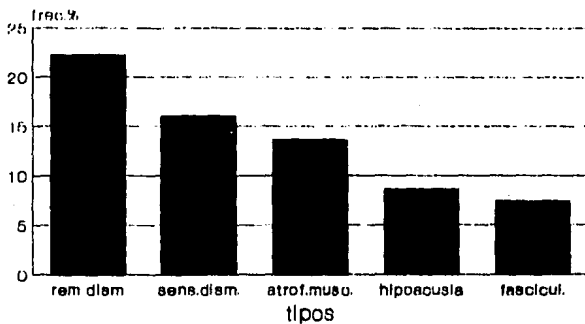
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS alteraciones de tallo cerebral



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 12.

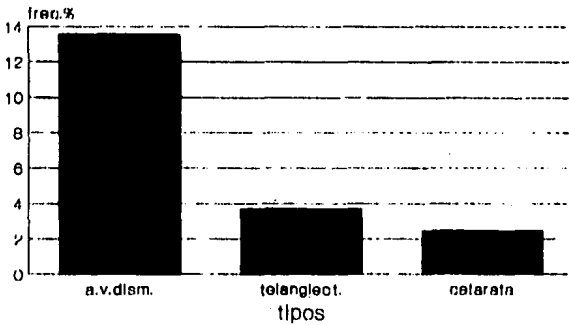
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS S.N.PERIFERICO



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 13.

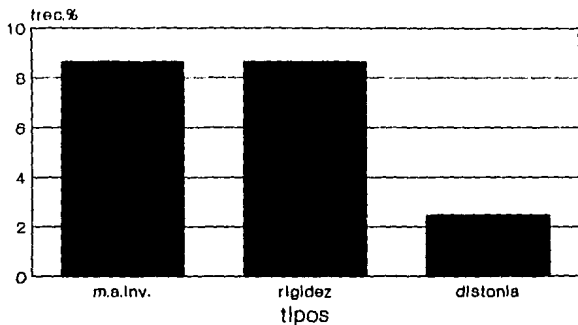
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS MANIFESTACIONES OCULARES



olero/alonso/rivas(1991)

GRAFICA #14. PRINCIPALES MANIFESTACIONES OCULARES INDEPENDIENTES DEL GRUPO DE HERENCIA.

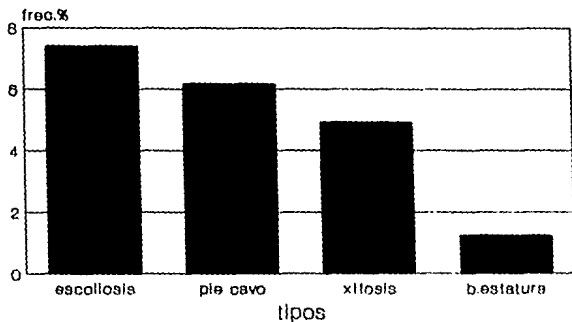
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS SIGNOS EXTRAPIRAMIDALES



otero/alonso/rivas 1991

GRAPICA #15.

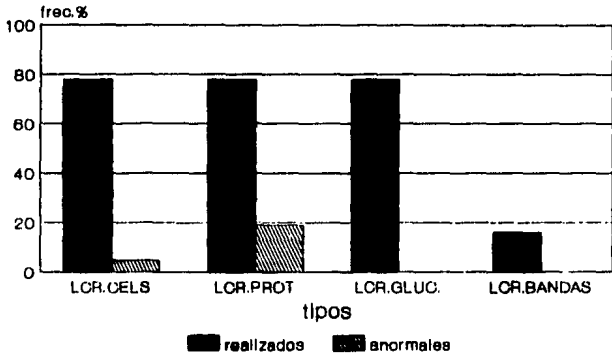
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS alteraciones esqueléticas



otero/alonso/rivas (1991)

GRAFICA # 16.

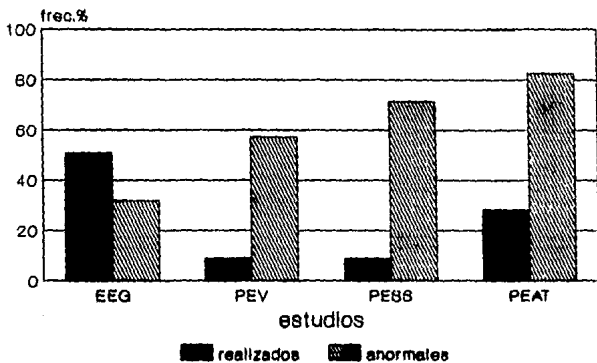
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS alteraciones del lcr.



otero/stoneo/rivas(1991)

GRAFICA # 17.

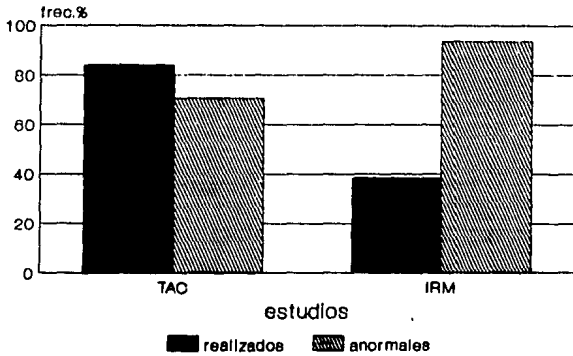
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS electrodiagnostico



Olivero/Alonso/Rivas (1991)

GRAFICA # 18

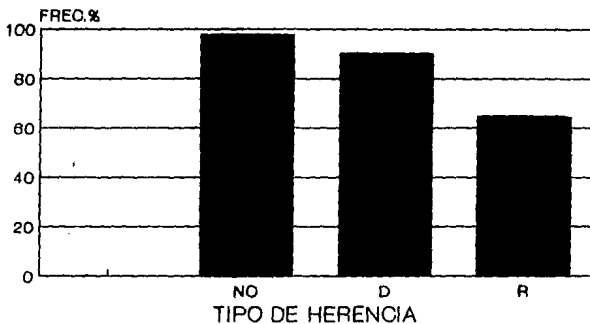
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS Imágenes de diagnóstico



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 19.

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS DISDIADOCOCINESIA

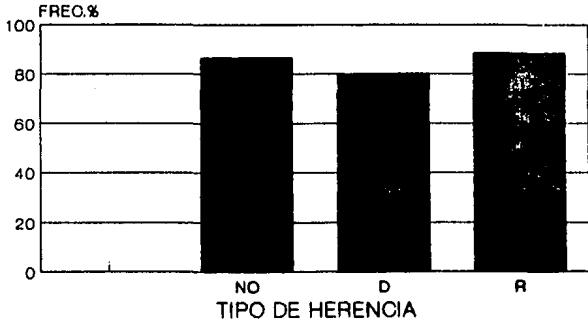


otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 20.

(PMS)

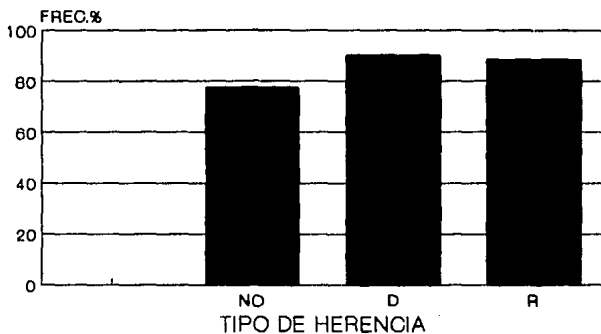
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS ALT.DEL EQUILIBRIO



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA #21.

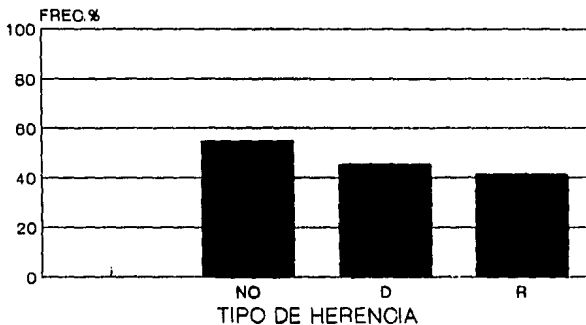
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS DISARTRIA



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 22.

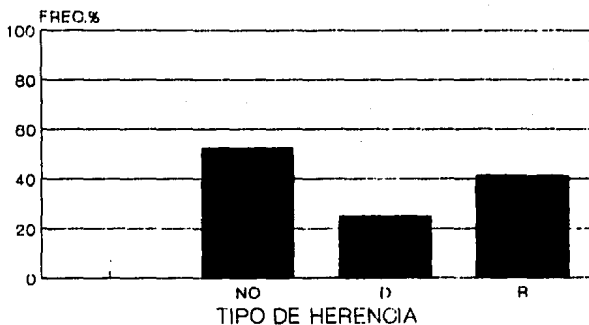
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS TEMBLOR DE ACCION



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA #23.

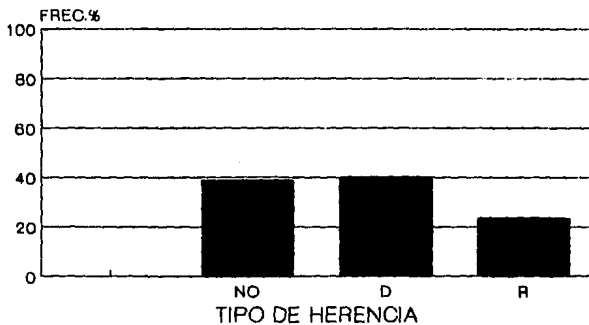
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS ROMBERG



olero/alonso/rivas 1991

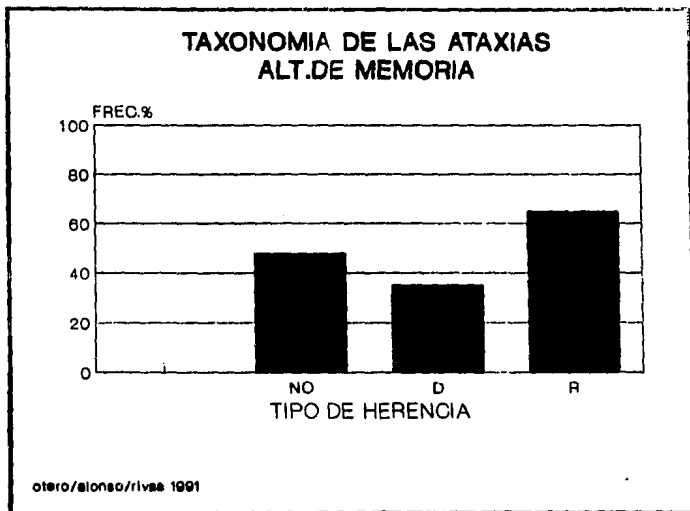
GRAFICA #24.

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS ATAXIA DE TRONCO



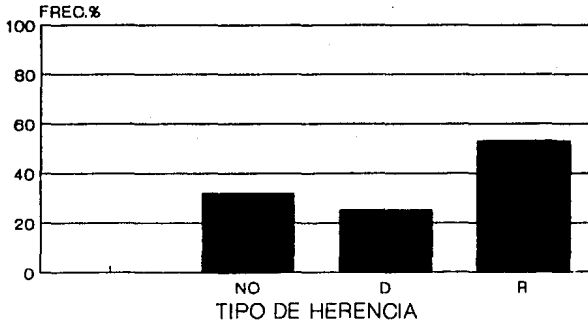
otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 25



GRAFICA # 26.

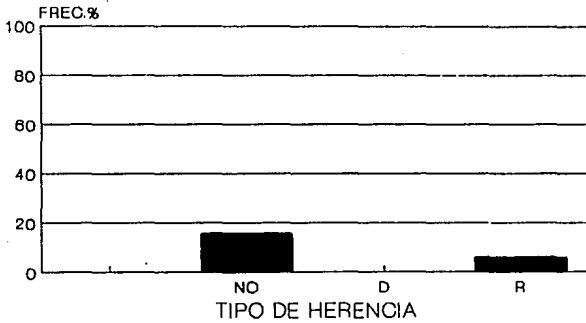
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS INATENCION



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 27.

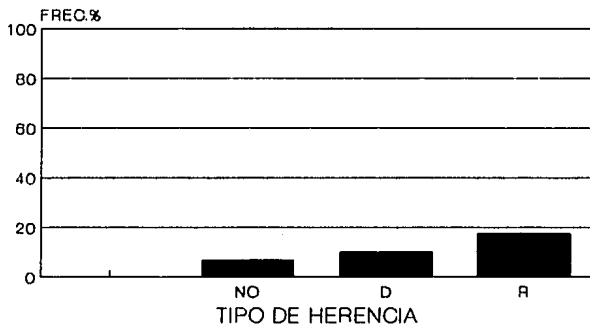
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS AGNOSIAS



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 28

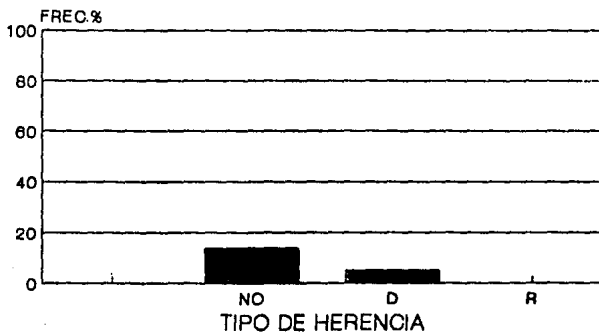
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS CRISIS



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 29

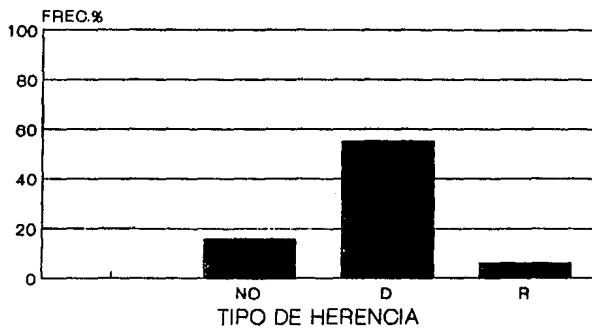
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS ALUCINACIONES



otero/alonso/rivas 1991

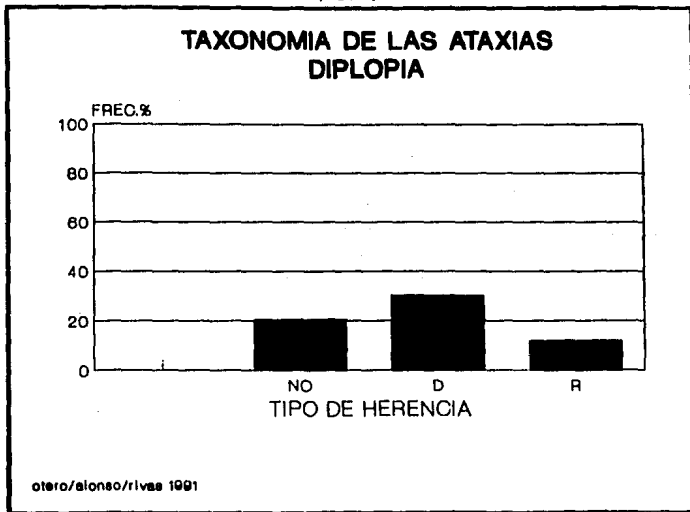
GRAFICA # 30

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS OFTALMOPLEGIAS EXTERNAS



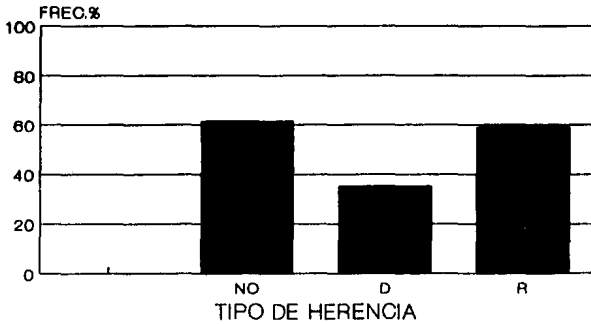
otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 31.



GRAFICA # 32.

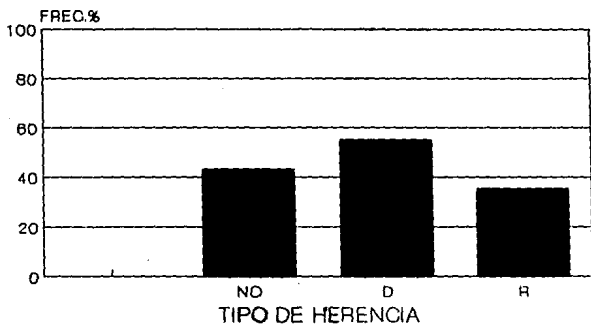
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS NISTAGMUS



otero/alonso/rivas 1991

GRAPICA # 33.

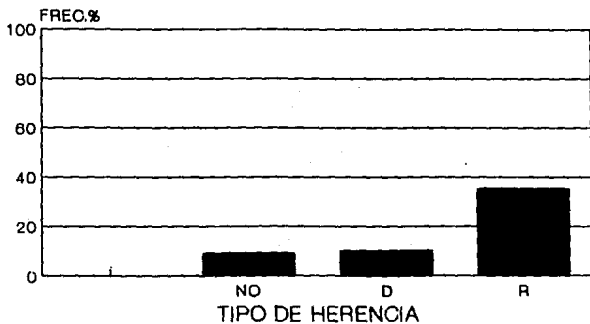
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS N.O.C. ALTERADO



otero/alonso/livas 1991

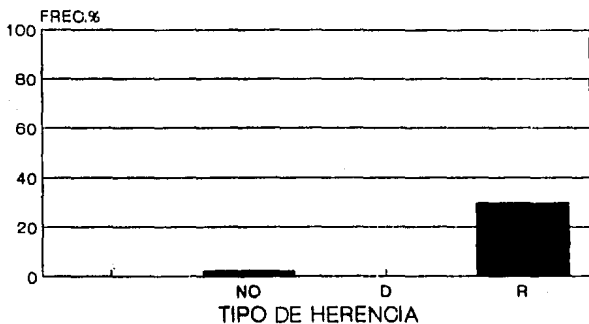
GRAFICA # 34.

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS HIPO/O ARREFLEXIA



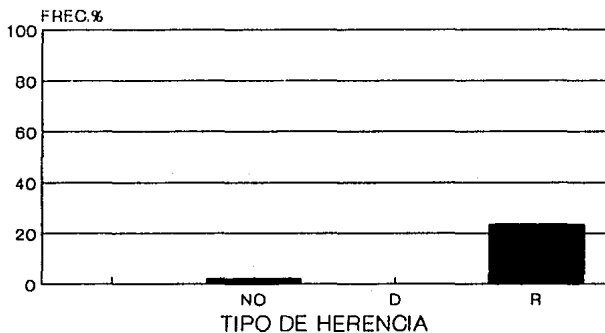
otero/elonao/rivas 1991

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS ESCOLIOSIS



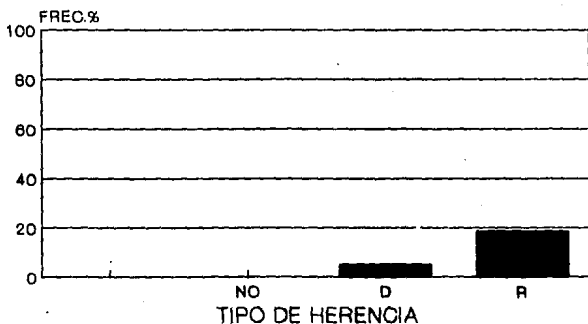
otero/alonso/rivas 1991

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS PIE CAVO



otero/alonso/rivas 1991

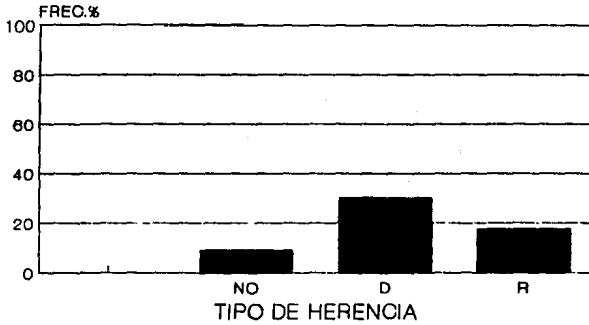
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS XIFOSIS



otero/slonso/rivas 1991

GRAFICA # 38

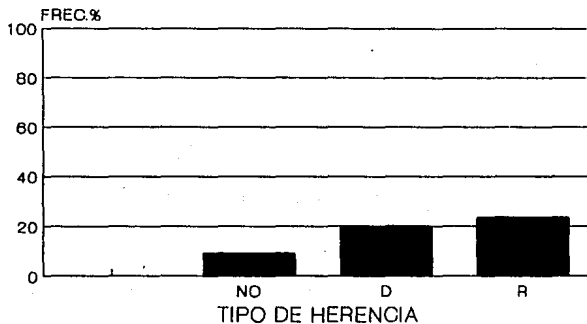
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS ALT.SENSIBILIDAD



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 39

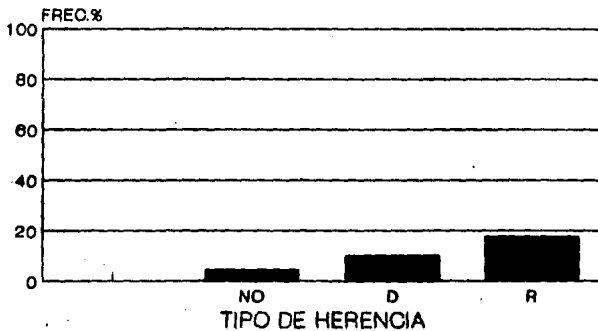
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS ATROFIAS MUSCULARES



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 40

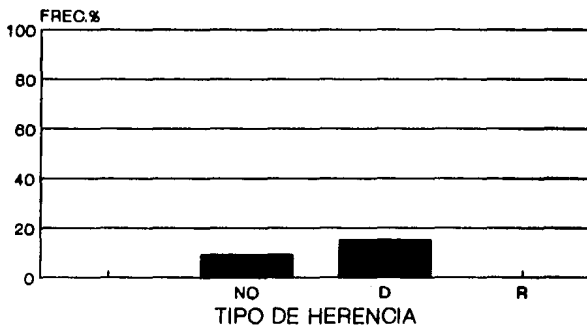
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS HIPOACUSIA



olero/oloneo/rlvse 1991

GRAFICA # 41

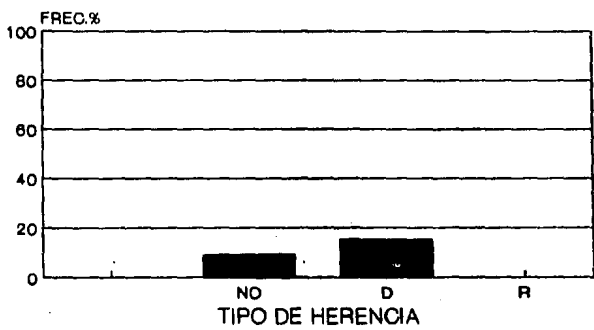
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS FASCICULACIONES MUSCULARES



otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 42

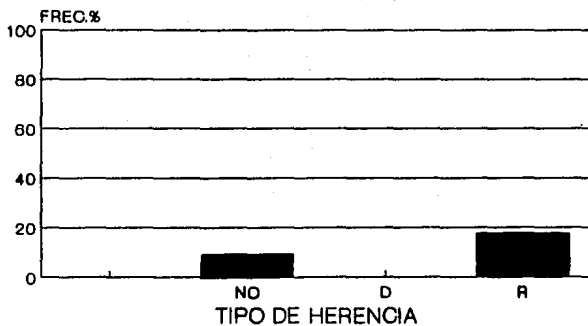
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS RIGIDEZ MUSCULAR



otero/alonso/rivas 1901

GRAFICA # 43

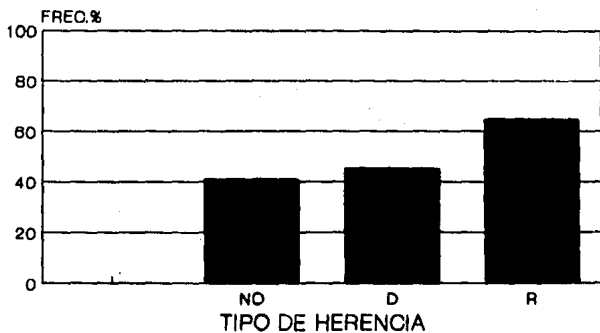
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS MOVIMIENTOS COREICOS



otero/alonso/rives 1991

GRAFICA # 44

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS BABINSKI

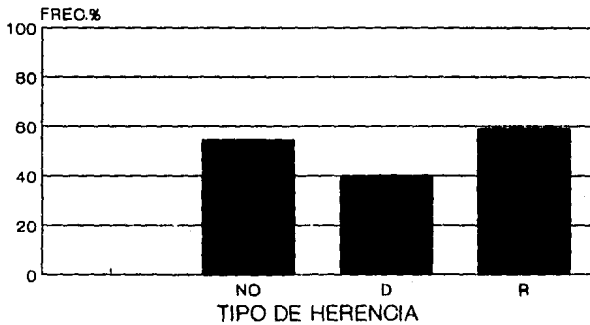


otero/alonso/rivas 1991

GRAFICA # 45

(-73-)

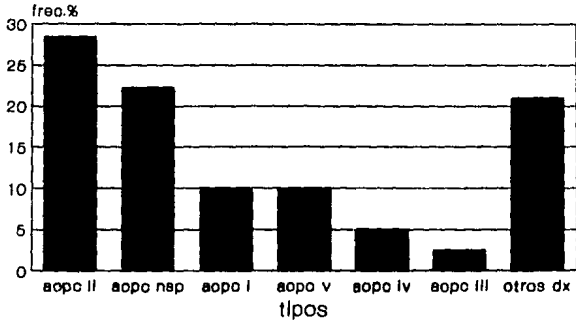
TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS OTRAS F.N.S. ALTERADAS



otero/slonso/rivas 1991

GRAFICA # 46

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS frecuencia de diagnosticos



otero/alonso/rivas (1991)

GRAFICA # 47

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS

HERENCIA DOMINANTE: determinantes del dx. diferencial

P⁺ CORRELACIONES POSITIVAS

- .0005 AOPC-I
- .0040 OFTALMOPLÉGIA EXTERNA
- .0500 DIPLOPIA
- .0500 ALT.SENSITIVAS

P⁻ CORRELACIONES NEGATIVAS

- .0177 ALTERACIONES EQUILIBRIO
- .0401 REFLEJOS ATÁVICOS
- .0500 AOPC NSP
- .0500 ROMBERG
- .0500 AOPC-II
- .0500 OTRAS RECESIVAS

prueba exacta de Fisher

otero/alonso/rivas 1991

TABLA NUMERO 4

TAXONOMIA DE LAS ATAXIAS

HERENCIA RECESIVA: determinantes del dx. diferencial

Pc. CORRELACIONES POSITIVAS

.0002 AOPC-II
.0014 DISDIADOCOCINESIA
.0028 HIPO/O ARREFLEXIA
.0048 PIE CAVO
.0116 ALT.MARCHA TANDEM
.0126 ESCOLIOSIS
.0230 XIFOSIS
.0256 MOVIMIENTOS COREICOS
.0389 ATROFIAS MUSCULARES
.0428 INATENCION
.0500 BABINSKI
.0500 ALT.MEMORIA
.0500 ALT.OTRAS FNS

Pc. CORRELACIONES NEGATIVAS

.0109 AOPC NSP
.0193 ATAXIAS HEREN.DOMINANTE
.0418 DISMETRIA OCULAR
.0500 DISMINUCION DE A.VISUAL
.0500 HIPERPROTEINORRAQUIA
.0500 DIPLOPIA

prueba exacta de Fisher

otero/alonso/rivas 1991

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adams,R.D. Victor,M. Degenerative Diseases of the Nervous System. EN: Adams.R.D. Victor,M. Principles de Neurology: Mc Graw Hill Book Co., Mexico, 1939 Ford Ed. Chap 43 pp 321 - 967
- 2.- Berent,S., et al. Neuropsychological Changes in Olivopontocerebellar Atrophy. Arch Neurol 47 ,997-1001, 1990
- 3.- Barbeau. Friedreich's disease 1982: Etiologic Hypotheses-- a personal analysis. Can.J.Neurol Sci. 9:243-263, 1982
- 4.- Barbeau Friedreich's ataxia 1980 An Overview of the physiopathology. Can .J. Neurol Sci. 7: 455-468, 1980
- 5.- Barbeau Friedreich's ataxia 1979, An overview .Can.J.Neurol.Sci.6: 311-319, 1979.
- 6.- Berciano,J. Olivopontocerebellar atrophy .J of the Neurological Sc, 53 , 253-272, 1982.
- 7.- Bird.T.D. Crill.W.E Pattern-Reversal visual Evoked potentials in the hereditary ataxias and spinal degenerations. Ann Neurol 9: 243-250, 1981
- 8.- Brown.J.R. Diseases of the cerebellum EN: Baker. A.B.,Joynt R.J. Clinical Neurology 3 Harper & Row publisher, Philadelphia, 1986, chap 37 pp 1-43.
- 9.- Campanella G, et al Friedreich's ataxia in the South -- of Italy: a clinical and biochemical survey of 23 patients. Can J Neurol Sci 7 : 351-357 1980
- 10.-Colan et al Olivopontocerebellar atrophy in children: A report of seven cases in two families. Ann Neurol 10 :355-363 1981.
- 11.-Currier et al Spinocerebellar ataxia: study of a large-kindred. Neurology 22: 1040-1043, 1972

- 12.- Constantopoulos, G., et al. Normal pyruvate dehydrogenase complex activity in patients with Friedreich's ataxia. *Ann. Neurol.*, 8: 639-639, 1980
- 13.- Chkroverty S. et al. Neurophysiologic study of olivopontocerebellar atrophy with or without glutamate dehydrogenase deficiency. *Neurology* 35: 652-659, 1985
- 14.- Chkroverty S. et al. Pathology of olivopontocerebellar atrophy with glutamate dehydrogenase deficiency. *Neurology* 34 : 1451-55, 1984 .
- 15.- D' Angelo et al.: Friedreich's ataxia in northern Italy I: Clinical neurophysiological and in vivo biochemical studies *Can. J. Neurol. Sci.*, 7 : 403-409, 1980.
- 16.- Duvoisin R.C. The olivopontocerebellar atrophies EN: Marsden D., Phan S. Movement disorders. Butterworths, London, 1987, pp 249-271.
- 17.- Eadie. M.J. Olivopontocerebellar atrophy (Menzel type) IN: P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds) Handbook of Clinical Neurology, vol 21 (system disorders and atrophies, part I) North-Holland Publishing Company Amsterdam, pp 443-449
- 18.- Eadie. M.J. Cerebello-olivary atrophy (Holmes type) IN: P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds) Handbook of Clinical Neurology, vol 19 (system disorders and atrophies part I) North-Holland Publishing Company Amsterdam, pp 443-449
- 19.- Eadie, M.J. Olivopontocerebellar atrophy (Dejerine-Thomas type) IN: P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds) Handbook of Clinical Neurology, vol 20 (system disorders and atrophies, part I) North-Holland Publishing Company Amsterdam, pp 415-431.

(-79-)

- 20.- Eadie.M.J. Olivopontocerebellar atrophy (variant)
IN: P.J. Vinken and GW. Bruyn (Eds) Handbook Clinical
Neurology, vol 22, Nort-Holland Publishing Com
pany Amsterdam, pp 451-457.
- 21.- Filla et al. Clinical and genetic heterogeneity in
early onset cerebellar ataxia with retained tendon-
reflexes. J. Neurology, Neurosurgery and Psychia-
try 53: 667-670, 1990.
- 22.- Geary J.R. et al Olivopontocerebellar atrophy. Neuro
logy (minneap.) 6:218-224, 1956.
- 23.- Gosset A., Pellissier J.F., Delpuech F. Khalil R., --
Degenerescence striato-nigrique associee a une atro-
phie olivopontocerebelleuse. Rev. Neurol (Paris) 139
2, 125-139, 1983.
- 24.- Haever, A.F., Jackson J.F., Evers C.G. MD. Ataxia --
xia Telangiectasia with Gastric adenocarcinoma. JAMA
210:10,1884-1887, 1969.
- 25.- Harding A.E. Idiopathic late onset cerebellar ataxia-
Journal of the Neurological Sciences, 51: 259-271, ---
1981.
- 26.- Hammond E.J., Wilder, B.J. Evoked Potential in olivo-
pontocerebellar atrophy. Arch Neurol 40: 366-369, ---
1983.
- 27.- Hoffman et at Hereditary late-onset cerebellar dege-
neration . Neurology 21: 771-777, 1971.
- 28.- Harding.A.E. Early onset cerebellar ataxia with retain-
ed reflexes clinical and genetic study of the disor-
der distict from Friedreich's ataxia. J. Neurol Neurosurg
Psychiatry. 44: 503-508, 1981.
- 29.- Harding.A.E. Clasification of the hereditary ataxias -
and paraplegias .Lancet 1: 1151-1155, 1983.

- 30.- Harding.A.E. The clinical feactures and clasificati6n of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias, Brain, 105: 1-28, 1982.
- 31.- Kark,R.A.P. Rosenberg. R.G. and Schut,L.J. The inherited (adv neurol V21) Raven press, New York, 1978
- 32.- Kark R.A.P. Rodriguez B. (1979) Pyruvate dehydrogenase deficiency in spino-cerebellar degenerations.Neurology 29: 126-131, 1979.
- 33.- Koeppen A.H.,Hans M.B. Supranuclear ophthalmoplegia--- in olivopontocerebellar degeneration. Neurology 26 :-- 764-768, 1976.
- 34.- Koeppen A.H. et at. Hereditary ataxia and the sixth-- chromosome. Arch Neurol 38: 158-164, 1981.
- 35.- Konigsmark B.W., Weiner L.P. The olivopontocerebellar-atrophies: A review. Medicine 49: 227-242, 1970.
- 36.- Leon G.A., Warren D.G., Huff D.S. Neuropathologic changes in ataxia telangiectasia. Neurology 26: 947-951 -- 1976.
- 37.- Mahloudji M. Hereditary spastic ataxia simulating ---- disseminated sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26: 511-513, 1963.
- 38.- Mancall E.L. Late (acquired) cortical cerebellar atrophy IN: P.J. Vinken and G.W. Bruyn (Eds) Hanbook Clinical Neurology vol 25 North-Holland Publishing Company Amsterdam,pp 477-507.
- 39.- Mastaglia F.L., Walton J.N. Histological and Histochemical Changes in Skeletal Muscle from cases of Chronic-juvenile and early adult spinal muscular atrophy (The-Kugelberg-Welander Syndrome). J. Neurol.Sci, 12: 15-44 1971.

- 40.- Melancon.S.B. et al. The beta amino acid transport-system in Friedreich's ataxia.Can J. Neurol. Sci.,--
7: 441-446, 1980.
- 41.- Nakano K.K. et al Machado Disease. Neurology 22: 49-55, 1972.
- 42.- Neil J.F. et al EEG slepp alterations in olivoponto-cerebellar degeneración. Neurology 30: 660-662,1980.
- 43.- Nino H.E. et al. A family with hereditary ataxia: HLA typing. Neurology 30: 12-20, 1980.
- 44.- Nuwer M.R. et al . Evoked potential abnormalities -- in the various inherited ataxias. Ann Neurol 13: 20-27, 1983.
- 45.- Oonk J.G.W.,van der Helm H.J.,Martin J.J. Spinocerebellar degeneration: hexoxaminidasa A and B deficiency in two adult sisters. Neurology 29: 380-384,1979.
- 46.- Oxelius V.A., Berkel A.I, Hanson L.A. IgG2 Deficiency-in ataxia telangiectasia. The New England Journal Of--Medicine 306: 515-517, march 1982.
- 47.- Oppenheimer D.R. (1984) Diseases of basal ganglia-cerebellum and motor neurons.IN Greenfields Neuropathology 4th ed. J.H. Adams,J.A.N. Corsellis and L.W. Duchon,pp 699-747 London: Edwar Arnold.
- 48.- Plaitakis A., Berl S., Yahr M. Neurological Disorders associated with deficiency of glutamate dehydrogenase-Ann Neurol 15: 144-153, 1984.
- 49.- Plaitakis A.,Nicklas W.J., Desnick R.J. Glumatate dehydrogenase deficiency in three patients with spino-cerebellar syndrome. Ann Neurol 7: 297-303,1980.

- 50.- Purkiss et al. Biochemical and clinical studies - Friedreich's ataxia. J. Neurol. Neurosurg Psych-
44: 574-580 , 1981.
- 51.- Quebec Cooperative Study of Friedreich's. Can.J. -
Neurol.Sci. 3: 269-297 ,1976; 5:53-165 1978; --
6: 145-318 179; 7: 337-468 1980; 9:65-263,1982.
- 52.- Rossum J.V., Veenema H., Went L.N. Linkage inves-
tigations in two families with hereditary ataxia
Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry
44: 516-522, 1981.
- 53.- Schut J.W. Hereditary ataxia: Clinical study ---
through six generations. Arch Neurol Psychiatry
63: 535-568, 1950.
- 54.- Schut J.W., Haymaker W. Hereditary ataxia: a pa-
thological study o five cases of common ances-
try. Journal of Neuropathology and Clinical ---
Neurology 1: 183-213, 1951.
- 55.- Strich S.J.: pathological findings in three cases
of ataxia-telangiectasia.J. Neurol. Neurosurg Psy-
chiatry 29: 489-499,1966.
- 56.- Stumpf D.A. The inherited ataxias. En:Symposium-
on pediatric neurology. Neurologic Clinics 2
BW.B. Philadelphia, 1985, 47-57.
- 57.- Subramony S.H., Inherited ataxia EN: Current the-
rapy in neurologic diseases 3. B.C. Decker INC, Phi-
ladelphia 1990, pp 260-266.

- 58.- Trauner D.A. Olivopontocerebellar atrophy with dementia blindness and chorea. Arch Neurol. 42: 757-758,1985.
- 59.- Teplitz R.L. Ataxia telangiectasia. Arch Neurol. 35: 553-554, 1978.
- 60.- Tyrer J.H. Friedreich's ataxia IN: P.J. Vinken and -- G.W. Bruyn (Eds) Hanbook Clinical Neurology, vol 14--- Nort-Holland Publishing Company Amsterdam,pp 319-369.
- 61.- Yount W.J. IgG2 deficiency and ataxia-telangiecta-- sia . The New England Journal of Medicine 306: 541-543, 1982.