



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN**

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y CORRELACIÓN
FENOTIPO-GENOTIPO DE LA ATAXIA
ESPINOCEREBELOSA TIPO 7 EN LA
POBLACIÓN MEXICANA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A :
CÉSAR MISAEL CERECEDO ZAPATA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. NORBERTO LEYVA GARCÍA
DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE



MÉXICO, D.F.

OCTUBRE, 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA XOCHIQUETZAL HERNANDEZ LOPEZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA MÉDICA Y EDUCACION CONTINUA

DR. LUIS GOMEZ VELAZQUEZ
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA MÉDICA



DRA.MARGARITA VALDÉS FLORES
PROFESOR TITULAR

DR. NORBERTO LEYVA GARCÍA
ASESOR CLÍNICO

DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE
ASESOR METODOLÓGICO





Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Medicina Genómica del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) bajo la Asesoría metodológica del Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre y la Asesoría Clínica del Dr. Norberto Leyva García

Este trabajo fue financiado por el proyecto registrado como PICSA12-162 de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del Distrito Federal bajo la responsabilidad del Dr. Jonathan J. Magaña

Dedicado a mi padre...



AGRADECIMIENTOS

A toda la gente que confió en mí y nunca me dejó solo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CEREBELO	1
1.1.1 ZONAS DEL CEREBELO	2
1.1.2 MORFOLOGÍA DEL CEREBELO	4
1.1.3 NÚCLEOS CEREBELOSA PROFUNDOS	5
1.1.4 EMBRIOLOGÍA DEL CEREBELO	6
1.2 LESIONES CEREBELARES	8
1.3 ETIOLOGÍA DE LA ATAXIA	9
1.4 ATAXIAS HEREDITARIAS	10
1.4.1 ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS	11
1.4.2 ATAXIAS LIGADAS AL CROMOSOMA X	12
1.4.3 ATAXIAS MITOCONDRIALES	13
1.4.4 ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES	13
1.5 ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS	17
1.5.1 PANORAMA DE LAS ATAXIAS HEREDITARIAS EN MÉXICO	19
1.6 ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7	21
1.6.1 NEUROPATOLOGÍA	22
1.6.2 CUADRO CLÍNICO	22
1.7 GENÉTICA DE LA SCA7	25
1.7.1 RELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO	26
1.7.2 ASESORAMIENTO GENÉTICO	28

1.8 MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN SCA 7	29
1.9 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	31
1.9.1 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	31
1.9.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR	32
1.9.3 MANEJO Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	32
2. JUSTIFICACIÓN	34
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
4. OBJETIVO GENERAL	36
5.OBJETIVOS PARTICULARES	36
6 METODOLOGÍA	37
6.1 SELECCIÓN DE PACIENTES	37
6.1.2 Criterios de Inclusión	37
6.1.3 Criterios de Exclusión	37
6.1.4 Criterios de Eliminación	37
6.2 Diagnóstico Molecular y asignación de número de repetidos CAG	38
6.3 Interrogatorio de los Pacientes	38
6.4 Exploración Física	40
6.4.1 Exploración Neurológica	40
6.4.1.1 Pruebas de Coordinación	40
6.4.1.2 Examen de los Movimientos Oculares	41
6.4.1.3 Disartria	41
6.4.1.4 Tono y Trofismo Muscular	42

6.4.1.5 Reflejos de Estiramiento Muscular	42
6.4.1.6 Reflejos Patológicos	42
6.4.1.7 Movimientos Anormales	43
6.4.1.8 Sensibilidad	43
6.4.2 PRUEBAS CLÍNICAS ESTANDARIZADAS	44
6.4.2.1 ESCALA SARA	44
6.4.2.2 ESCALA INAS	49
6.4.2.3 TEST DE ISHIHARA	50
6.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50
6.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	51
7. RESULTADOS	52
7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	52
7.2 CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA DE LOS PACIENTES CON SCA7	54
7.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	54
7.3.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS	54
7.3.2 SEVERIDAD	56
7.3.3 CORRELACIÓN DE SINTOMAS CEREBELOSOS Y NO CEREBELSO	58
7.3.4 EDAD DE INICIO Y GENOTIPO	59
7.4 TRANSMISIÓN DE LAS MUTACIONES DINÁMICAS	60
7.4.1 TRANSMISIONES	60
7.4.2 TRANSMISIONES SEGÚN EL SEXO DEL PROGENITOR	60
8.DISCUSIÓN	63

8.1 NÚMERO DE GENERACIONES Y ORIGEN DE LA MUTACIÓN	64
8.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS EN LOS PACIENTES CON SCA7 DE LA POBLACIÓN MEXICANA	65
8.3 CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DE SCA7	69
8.4 SEVERIDAD DE LA PATOLOGÍA: ESTRATEGIAS PARA SU EVALUACIÓN	71
8.5 TRANSMISIÓN PARENTAL DE LA ENFERMEDAD	72
9. CONCLUSIONES	74
10. PERSPECTIVAS	76
11. ANEXOS	77
ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	77
ANEXO 2. CUESTIONARIO CLÍNICO NEUROLÓGICO	78
ANEXO 3. PATOLOGÍA NEUROLÓGICA ASOCIADA A SCA7	80
ANEXO 4. SARA	89
ANEXO 5. INAS	90
12. BIBLIOGRAFÍA	91



ÍNDICE DE IMÁGENES Y TABLAS

FIGURA 1. Localización del cerebelo.	1
FIGURA 2. Componentes anatómicos del cerebelo	3
FIGURA 3. Constitución de la corteza del cerebelo	5
FIGURA 4. Vista posteroinferior de la organización de los núcleos cerebelosos	6
FIGURA 5. Imagen de la organización del SNC en un embrión	7
FIGURA 6. Desarrollo del Metencéfalo.	8
FIGURA 7. Distribución de las ADCA's a nivel mundial.	18
FIGURA 8. Localización geográfica de las comunidades con casos de SCA7	21
FIGURA 9. ATXN7.	25
FIGURA 10. Incorporación de Ataxina 7 mutada dentro del complejo STAGA.	31
FIGURA 11. Análisis de Peso Molecular en EC.	39
FIGURA 12. Árboles genealógicos de las familias con SCA7.	53
FIGURA 13. Frecuencias alélicas de los pacientes sintomáticos	54
FIGURA 14. Frecuencia de las características clínicas	55
FIGURA 15. Porcentajes de los pacientes al aplicar el test de Ishihara.	56
FIGURA 16. Comportamiento de las escalas SARA e INAS	57
FIGURA 17. Comparativa de la escala SARA contra la escala INAS	58
FIGURA 18. Correlación entre la edad de inicio y el número de repetidos CAG	59
FIGURA 19. Distribución de las transmisiones y expansiones.	62

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CEREBELO

El cerebelo (del latín, “pequeño cerebro”) es una estructura perteneciente al encéfalo, impar y medio que se localiza en la fosa posterior del cráneo, dorsal al tallo encefálico y caudal al lóbulo occipital (FIGURA 1). La principal función del cerebelo es la coordinación del movimiento, ya que junto con los ganglios basales ejerce influencia en el tallo encefálico y medula espinal, y en consecuencia en la actividad motora a nivel subconsciente, indirectamente al regular la salida de la corteza motora primaria y áreas premotoras de la corteza motora secundaria (PATESTAS 2006).

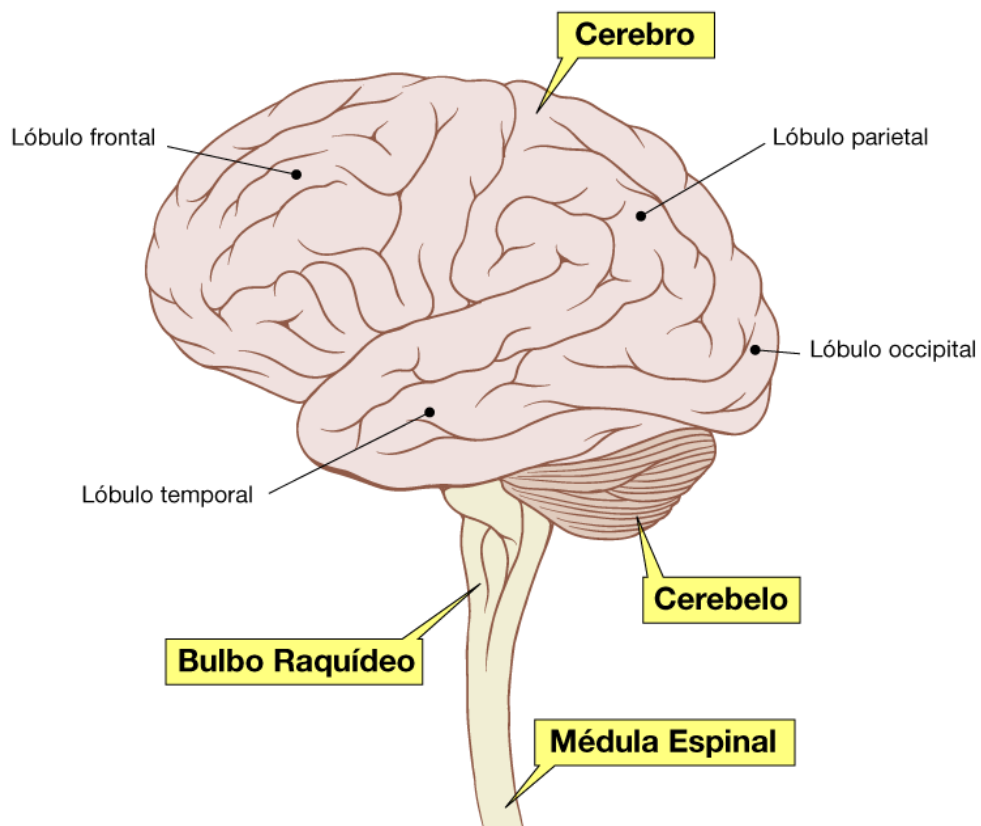


FIGURA 1. Localización del cerebelo en el encéfalo. Tomada de(Pagina Web 1)

Los estímulos de la corteza motora y los sistemas visual, auditivo, vestibular y somatosensitivo son canalizados al cerebelo donde se integran y luego se utilizan para planear y coordinar la actividad motora, por lo que el cerebelo tiene una función clave con el tiempo, velocidad, dirección y precisión de la actividad muscular, tanto de un solo músculo o de un grupo muscular, ya que modifica los movimientos para ser precisos, ágiles, fluidos y coordinados (PATESTAS 2006).

Además el cerebelo tiene funciones importantes en la propiocepción, tono muscular, mantenimiento de la postura, equilibrio y coordinación de movimientos hábiles voluntarios así como en el aprendizaje y memorización de tareas motoras, como tocar un instrumento musical o manejar una bicicleta; todas estas funciones se realizan de manera subconsciente (PATESTAS 2006).

1.1.1 ZONAS DEL CEREBELO

El cerebelo se divide en zonas funcionales, la zona vermal o zona media, la zona paravermal o zona intermedia y hemisférica o lateral. También se puede dividir horizontalmente en 3 lóbulos, esto debido a la presencia de 3 surcos principales profundos que son la fisura primaria, horizontal y posterolateral, estos lóbulos son anteriores, posterior y floculonodular, este último se puede dividir en flóculos izquierdo y derecho y el nodulus. El lóbulo anterior está separado del posterior por la fisura primaria. El lóbulo posterior está dividido en 2 regiones por la fisura horizontal y se separa del lóbulo floculonodular por la fisura posterolateral (FIGURA 2). Estos lóbulos también corresponden al desarrollo filogenético del cerebelo (PATESTAS 2006).

El lóbulo floculonodular, también conocido como arquicerebelo, ya que filogenéticamente es la región más antigua. Se asocia a través de sus conexiones con el sistema vestibular, por lo que funcionalmente se conoce como vestibulocerebelo, estas conexiones son ipsilaterales y se asocian con el equilibrio y mantenimiento de la postura, además de ser las causantes de los movimientos coordinados de la cabeza y los ojos (PATESTAS 2006).

El lóbulo anterior es la segunda parte del cerebelo en desarrollarse filogenéticamente y se conoce como paleocerebelo (este se compone de la mayor parte del lóbulo anterior y de la región vermal y paravermal). Esta región del cerebelo tiene proyecciones recíprocas

con el tallo encefálico y la medula espinal, y se conoce funcionalmente como espinocerebelo. Los estímulos sensitivos de los husos musculares y órganos tendinosos de Golgi de las extremidades y del tronco se transmiten al espinocerebelo a través de los tractos espinocerebelosa y de la cabeza vía las fibras trigeminocerebelosas, estas fibras transportan información propioceptiva, la cual es procesada por el espinocerebelo que realiza ajustes si es necesario, también controla la postura y tono muscular del tronco y extremidades durante los movimientos estereotipados, como la marcha. El espinocerebelo está organizado somatotópicamente. El vermis controla la musculatura axial y el hemisferio paravermal organiza la musculatura paraxial. La porción inferior del vermis se asocia con la coordinación motora gruesa, mientras que la superior con la precisa (PATESTAS 2006).

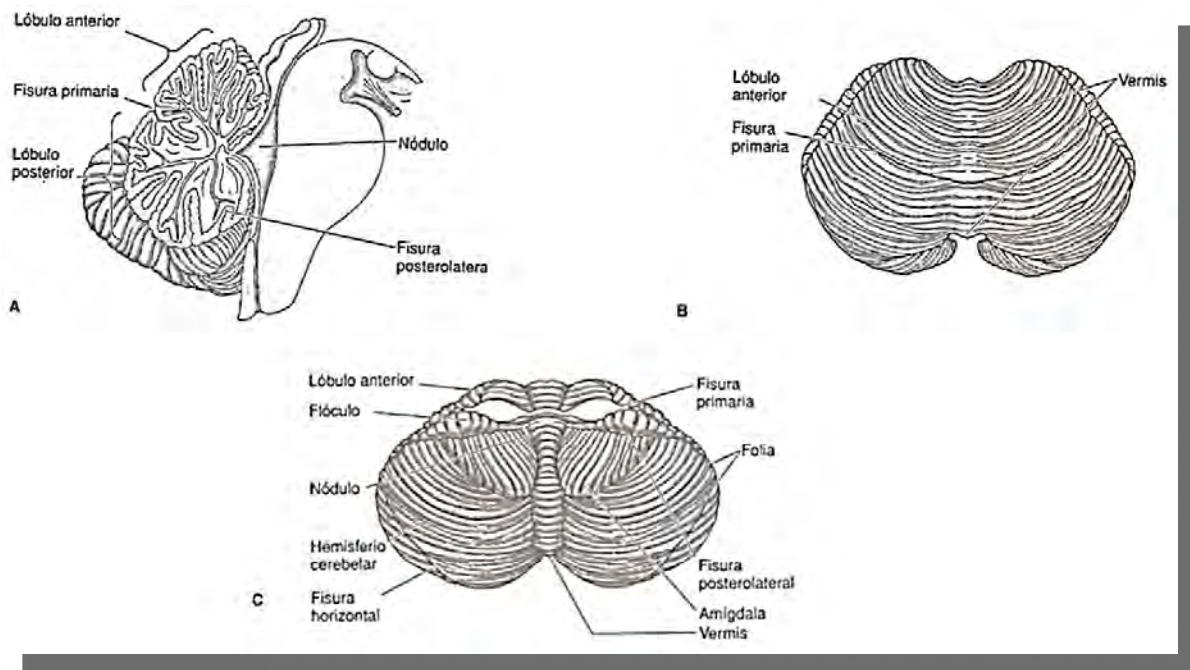


FIGURA 2. Componentes anatómicos del cerebelo. Se observan diferentes cortes: A) *medial vista derecha*; B) *vista posteroinferior*; C) *vista anterosuperior* (PATESTAS 2006).

El lóbulo posterior, es el lóbulo más prominente y el más reciente filogenéticamente por lo que se le conoce como neocerebelo. Está constituido por los hemisferios cerebelosa pero no incluye la zona paravermal y vermal, a pesar de que no exista ninguna frontera

anat3mica perceptible que separe la zona paravermal de los hemisferios. Ya que el neocerebelo tiene una vasta cantidad de conexiones con la corteza cerebral se le conoce como cerebrocerebelo. Esta regi3n se asocia con la planeaci3n, coordinaci3n y ejecuci3n de los movimientos r3pidos, finos, no estereotipados (PATESTAS 2006).

1.1.2 MORFOLOGÍA DEL CEREBELO

El cerebelo est3 compuesto por dos hemisferios cerebelosa y el vermis. La superficie del cerebelo despliega elevaciones delgadas paralelas conocidas como folia y depresiones conocidas como surcos lo que provoca un incremento en la superficie de la corteza cerebelosa (PATESTAS 2006). Al igual que el cerebro el cerebelo est3 compuesto por sustancia gris y sustancia blanca, organizadas en una cubierta externa de sustancia gris en cuyo interior se encuentra sustancia blanca entre la cual se encuentran los n3cleos grises profundos del cerebelo. La sustancia gris est3 distribuida en dos regiones la corteza cerebelosa externa compuesta por tres capas y los n3cleos cerebelosa profundos (de medial a lateral, fastigial, globoso, emboliforme y dentado). La mayor parte del cerebelo est3 compuesta de sustancia blanca que contiene axones mielinizados y neuroglia. Estos axones se pueden dividir en 3 tipos, fibras intrínsecas o de asociaci3n, que surgen de las c3lulas de Purkinje de la corteza y se dirigen hacia los n3cleos profundos, fibras aferentes, que surgen de fuentes extracerebelosas y llegan a n3cleos profundos o a la corteza, y las fibras eferentes, que se originan principalmente de los n3cleos profundos y salen del cerebelo (PATESTAS 2006).

La corteza cerebelosa es m3s simple que la cerebral ya que solo est3 compuesta por 3 capas, capa molecular, que es la m3s externa y contiene c3lulas en canasta y estelares externas, una capa celular media, que contiene a las c3lulas de Purkinje y la capa interna conocida como capa granular, en la que se encuentran c3lulas granulares y algunas de Golgi (FIGURA 3) (PATESTAS 2006).

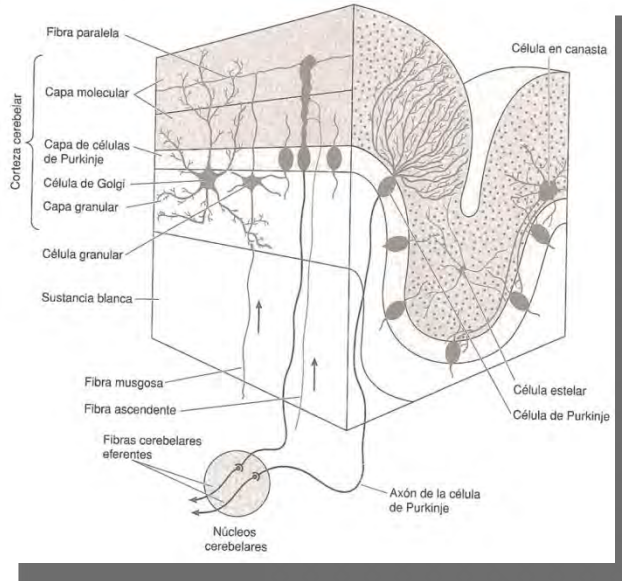


FIGURA 3. Constitución de la corteza del cerebelo

1.1.3 NÚCLEOS CEREBELOSA PROFUNDOS

Existen cuatro pares de núcleos cerebelosa profundos, estos son el dentado, emboliforme, globoso y fastigial, ilustrados en la FIGURA 4; estos reciben estímulos provenientes de las ramas colaterales de fibras aferentes destinadas para la región correspondiente de la corteza cerebelosa, lo que permite a los núcleos cerebelosos profundos estar informados de los estímulos conforme se transmiten a la corteza cerebelosa (PATESTAS 2006). Aunque los núcleos cerebelosos profundos se proyectan a partes diferentes del cerebro, cada uno también tiene proyecciones al núcleo olivar inferior así como a la formación reticular del tallo encefálico (PATESTAS 2006). El núcleo dentado es el más grande y lateral de los núcleos cerebelosa, recibe estímulos de las fibras aferentes pontocerebelosas y células terminales de Purkinje contralaterales que se originan de cerebrocerebelo. Los núcleos globosos y emboliforme, juntos se conocen como los núcleos interpuestos, reciben entre las fibras aferentes las terminales de las células de Purkinje del espinocerebelo. El núcleo fastigial recibe fibras de las células de Purkinje que surgen del vestibulocerebelo (PATESTAS 2006).

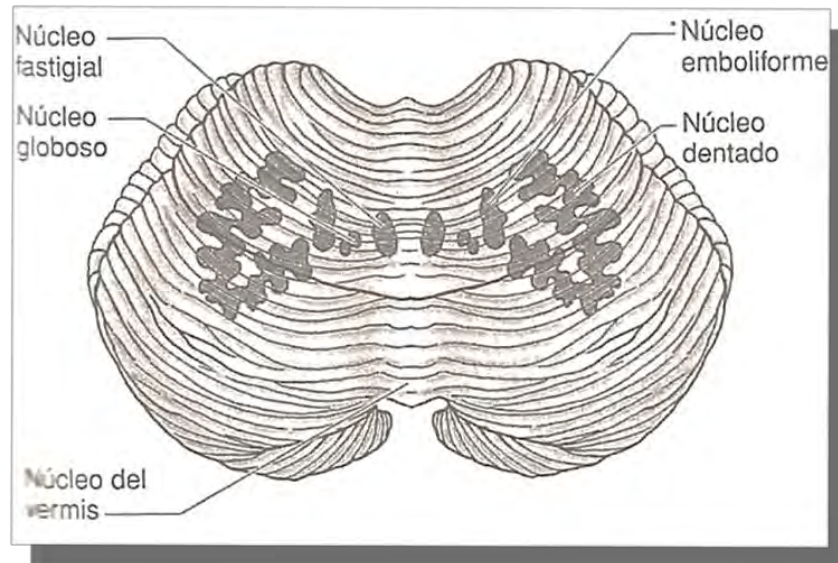


FIGURA 4. Vista posteroinferior del cerebelo. Se muestra la organización de los núcleos cerebelosos profundos

1.1.4 EMBRIOLOGÍA DEL CEREBELO

El tubo neural en su parte craneal, al cuarto par de somitas, se convierte en el encéfalo. La fusión de los pliegues neurales en la región craneal y el cierre del neuroporo anterior dan lugar a 3 vesículas cerebrales primarias (Prosencéfalo, Mesencéfalo y Romboencéfalo) a partir de las cuales se desarrolla el encéfalo (FIGURA 5). El primer paso en la diferenciación del cerebro es la formación en el extremo del primitivo tubo neural de 3 vesículas. La vesícula anterior forma el cerebro anterior o prosencéfalo, inmediatamente detrás, la segunda vesícula forma el cerebro medio o mesencéfalo y por último la tercera vesícula forma el romboencéfalo o cerebro posterior que está conectado al resto del tubo neural primitivo que acaba por transformarse en la médula espinal.

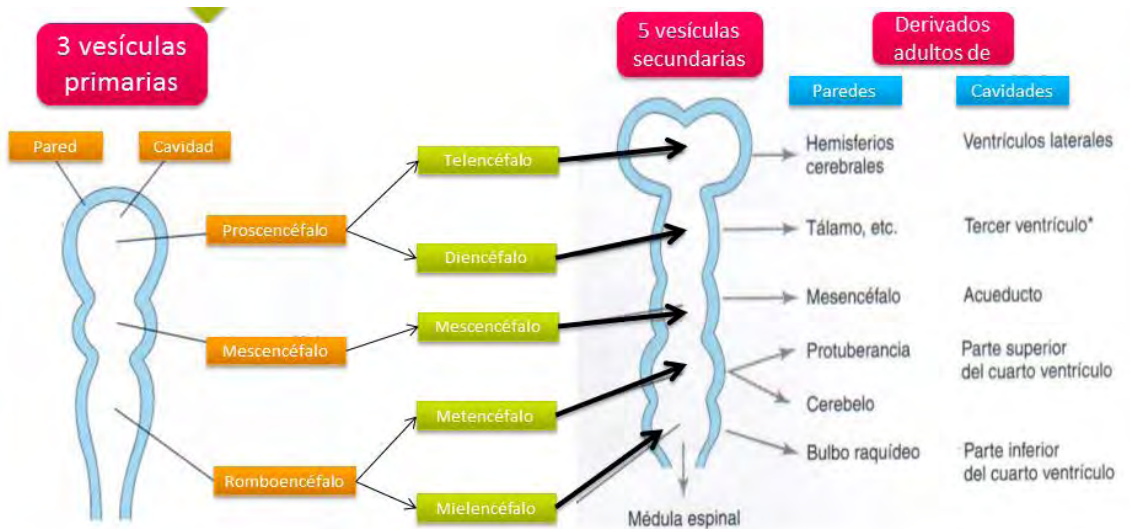


FIGURA 5. Imagen de la organización del SNC en un embrión. Se pueden observar las diferentes vesículas que lo conforman (Pagina Web 2: <http://3.bp.blogspot.com>).

a) Prosencéfalo: El prosencéfalo da origen a las 2 vesículas ópticas que se separan del prosencéfalo y se transforma en las 2 retinas. Las vesículas telencefálicas tras su desarrollo completo originan los hemisferios cerebrales. El diencefalo que es una estructura única que a su vez se diferencia en varias regiones cerebrales como el tálamo y el hipotálamo (CONNORS 2007).

b) Mesencéfalo: Durante la cuarta semana, el encéfalo embrionario crece con rapidez y se dobla ventralmente con el pliegue de la cabeza, este proceso produce el pliegue cerebral medio en la región del mesencéfalo y otro pliegue cervical en la unión del romboencéfalo y la médula espinal. El pliegue cervical delimita el cerebro posterior de la médula espinal, y lo divide en una porción caudal llamada mielencéfalo y una rostral llamada metencéfalo, el primero da origen al bulbo raquídeo y el metencéfalo da origen a la protuberancia y el cerebelo, la cavidad del romboencéfalo origina el cuarto ventrículo y el canal central de la médula espinal (MOORE 7MA EDICIÓN). A lo largo de la quinta semana, el prosencéfalo se divide en dos vesículas el telencéfalo y el diencefalo; el mesencéfalo no se divide y el romboencéfalo se divide parcialmente en metencéfalo (el que da origen al cerebelo) y mielencéfalo (MOORE 7MA EDICIÓN).



FIGURA 6. Desarrollo del Metencéfalo. Se muestran 3 cortes transversales del metencéfalo y como origina el primordio cerebeloso (PAGINA WEB 5: <http://www.med.ufro.cl>)

c) Romboencéfalo: Como se mencionó con anterioridad esta estructura da origen al cerebelo y al puente y también a la parte superior del cuarto ventrículo. EL cerebelo se origina a partir del engrosamiento de las porciones dorsales de las placas alares. Inicialmente, las tumefacciones cerebelosas se proyectan hacia el cuarto ventrículo. A medida que las tumefacciones crecen y se fusionan en el plano medio superan a la mitad rostral de dicho ventrículo y se superponen a la protuberancia y al bulbo raquídeo. Algunos neuroblastos de la zona intermedia de las placas alares migran hacia la zona marginal y se diferencian en las neuronas de la corteza cerebelosa. Otros neuroblastos de esas placas dan lugar a los núcleos centrales, el mayor de los cuales es el núcleo dentado. Las fibras nerviosas que conectan las cortezas cerebrales y cerebelosa a la médula espinal pasan a través de la capa marginal de la región ventral del metencéfalo, es decir en la protuberancia (FIGURA 6) (MOORE 7MA EDICIÓN).

1.2 LESIONES CEREBELARES

El cerebelo es una pieza clave para el procesamiento de la información tanto de procesos motores como no motores, debido a la citoarquitectura tan uniforme del cerebelo esta se divide en zonas funcionales. El daño cerebeloso resulta en alteraciones de la certeza de los movimientos y en la pérdida de la coordinación, el síndrome cerebeloso incluye una combinación de alteraciones oculomotoras, disartria y otros déficits en el lenguaje, ataxia de las extremidades, ataxia de tronco y de la marcha y en ocasiones deterioro cognitivo y del comportamiento, el conocimiento del mapa anatomofuncional del cerebelo humano está continuamente en progreso (GRIMALDI 2012)

1.3 ETIOLOGÍA DE LA ATAXIA

La ataxia es un síntoma que se puede definir como la incoordinación o torpeza al realizar movimientos que no son resultado de debilidad muscular, se caracteriza por un trastorno de la marcha que se manifiesta por inestabilidad, incoordinación y aumento en la base de sustentación. Es causada por una disfunción del cerebelo, sus vías asociadas, médula espinal, nervios periféricos o una combinación de estas condiciones. De acuerdo a su origen etiológico puede ser dividida en 3 tipos: cerebelosa, vestibular y sensitiva (PERLMAN 2006).

La ataxia de origen vestibular se caracteriza por la presencia de vértigo, además de que suele respetar el lenguaje y las extremidades. Cuando es de origen sensorial a diferencia de la anterior, se encuentran ausentes el vértigo y el mareo, de igual manera respeta el habla, pero es frecuente encontrar el signo de Romberg, alteraciones en la propiocepción y pueden encontrarse alteraciones desde los nervios periféricos hasta las columnas dorsales (BURKE 2008). Mientras tanto, la ataxia cerebelosa se caracteriza por alterar la velocidad, el ritmo, la amplitud y la fuerza del movimiento en especial durante el inicio y el término del mismo, además de agregarse temblor, lo que condiciona una trayectoria del movimiento irregular, alteración que también es llamada disinergia (PERLMAN 2006). Aunado a las alteraciones propias del movimiento también se suman las dismetrías, disartria, nistagmus, tono muscular disminuido, aumento de la base de sustentación y disdiadococinesias (BURKE 2008).

Las ataxias también se pueden dividir según la velocidad de inicio y de la progresión en ataxias agudas, subagudas y crónicas (BRUNBERG 2008). Cuando el inicio es de minutos a horas se debe sospechar que la ataxia sea de origen vascular, o por intoxicación con alcohol o algunos medicamentos como los anticomisiales. Cuando el inicio es de horas a días se conoce como ataxia de inicio subaguda y se puede sospechar de infecciones, enfermedades desmielinizantes, síndrome paraneoplásicos o la presencia de tumores (BURKE 2008). Dentro de las causas crónicas de ataxia, se encuentran el consumo crónico de alcohol, heomosiderosis, deficiencia de vitamina B12, tabes dorsal, enfermedades neurodegenerativas como Creutzfeldt Jakob o atrofia de sistemas múltiples y enfermedades genéticas.

Cualquier trastorno que origine ataxia pero que no se asocie a un componente genético se le conoce como ataxia adquirida, las cuales son las más comunes, sin embargo por la severidad y progresión de la enfermedad, las ataxias de origen genético también conocidas como ataxias hereditarias (AH), podrían ser consideradas las más importantes ya que suelen causar una progresiva y grave discapacidad que usualmente evoluciona a la muerte del afectado (BIRD 2012). Según su tipo de herencia las AH se pueden dividir en autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al cromosoma X y mitocondriales (BIRD 2012).

1.4 ATAXIAS HEREDITARIAS

El conocimiento científico sobre las AH transitó por diferentes etapas, desde las primeras observaciones clínicas y morfológicas del siglo XIX, hasta los más novedosos descubrimientos en los últimos 20 años, relacionados con la identificación de nuevos genes, caracterización de las mutaciones dinámicas y modelos animales transgénicos, lo que contribuyó a la profundización del conocimiento fisiopatológico de estas enfermedades.

Clínicamente, las AH se caracterizan por una pobre coordinación en el movimiento, marcha inestable, incordiada y con amplia base de sustentación, y puede afectar en gran medida las extremidades y el lenguaje (BIRD 2012). Pueden presentarse por anomalías a nivel cerebeloso y/o sus sistemas asociados, lesión de los cordones espinales o alteraciones de la sensibilidad periférica (PEREZ 1998), además de que pueden ser el resultado de una combinación de todas ellas. Para establecer el diagnóstico o la sospecha de que se trata de una AH, se requiere detectar por examen neurológico los signos y síntomas clásicos que incluyen marcha con pobre coordinación comúnmente asociada con disartria y nistagmus, exclusión de ataxias de causas no genéticas y por la presencia de historia familiar de ataxia compatible con naturaleza hereditaria, la identificación de alguna mutación conocida o por el reconocimiento de un fenotipo clínico característico de una ataxia en específico (PEREZ 1998). En base a su patrón de herencia son subclasificadas como:

- i) Autosómicas recesivas
- ii) Autosómicas dominantes
- iii) Ligadas al cromosoma X
- iv) Mitocondriales

1.4.1 ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Las ataxias autosómicas recesivas (ARA, del inglés autosomic recessive ataxia) es un subgrupo de las AH y tiene la característica de poder ser o no progresivas, además se suelen acompañar de sintomatología tanto del sistema nervioso central como de cualquier otro sistema (extra al Sistema Nervioso Central). La primera de ellas que fue descrita es la ataxia tipo Friedreich, sin embargo el número de padecimientos que se ha agregado a este subgrupo ha crecido de tal forma que se ha vuelto uno de los campos más complejos de la neurogenética. Algunas de estas enfermedades son raras y/o confinadas a un grupo poblacional (19). Se debe considerar que algunas de estas enfermedades pueden tener tratamiento específico que puede modificar de manera importante el progreso de la enfermedad y por lo tanto su pronóstico, de ahí la relevancia de establecer el diagnóstico (19).

La manera más común de clasificar estas enfermedades es en base a su fisiopatología (19):

- a) ARA's secundarias a alteraciones en el desarrollo del cerebelo y sus sistemas asociados: Entre estas se encuentra como la más representativa el síndrome de Joubert, el cual se caracteriza por malformaciones del tallo encefálico y de los pedúnculos cerebelosos. A través de imagen por Resonancia Magnética (IRM) se puede determinar la alteración característica y exclusiva de esta enfermedad, conocida como "signo de la muela", que es consecuencia de hipoplasia del vermis cerebeloso, fosa interpeduncular profunda y elongación de los pedúnculos cerebelosa superiores. A este grupo también pertenece la ataxia de Cayman y la hipoplasia cerebelosa asociada a receptores VLDL (del inglés: very low density lipoprotein).

- b) **ARA's secundarias a alteraciones en el metabolismo mitocondrial:** Este grupo de enfermedades se caracteriza por presentar un déficit de en la producción de energía mitocondrial causas por mutaciones en el DNA nuclear. La ataxia de Friedreich es la más frecuente tanto de este grupo como del resto de ARAs, además se han descrito otros tipos más como la ataxia por deficiencia de CoQ10, ataxia por mutaciones en gamma polimerasa (responsable de la integridad del DNA mitocondrial) y ataxia espinocerebelosa de inicio en la infancia.
- c) **ARA's secundarias a alteraciones metabólicas:** Entre estas ataxias se encuentran la ataxia por deficiencia de vitamina E, abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, enfermedad de Refsum y xantomatosis cerebro tendinosa. Las ataxias metabólicas pueden ser tratables.
- d) **ARA's secundarias a defectos en la reparación del DNA:** La patogenia de este grupo consiste en defectos en la reparación de cadena sencilla como doble cadena. De estas, la ataxia telangiectasia es la más frecuente y la segunda de todas las recesivas, la cual además de presentar síntomas neurológicos, muestra alteraciones inmunológicas, hematológicas y vasculares. En este grupo se engloban la ataxia similar a ataxia telangiectasia (ataxia telangiectasia like), los 3 tipos de ataxia con apraxia ocular, y la ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal tipo 1.
- e) **ARA's secundarias a degeneración:** Este grupo abarca a dos enfermedades únicamente, las cuales son poco frecuentes a nivel mundial, excepto en algunas regiones donde se ha reportado una alta prevalencia. Son la ataxia de Charlevoix Saguenay y el síndrome de Marinesco Sjögren

1.4.2 ATAXIAS LIGADAS AL CROMOSOMA X

Referente a este grupo cabe resaltar la ataxia temblor asociada a síndrome de X frágil, la cual es una ataxia de inicio tardío de progresión lenta acompañada de temblor, que muy frecuentemente puede ser confundida con enfermedad de Parkinson. Esta patología, se ha asociado a la pre-mutación del síndrome de X frágil, causada por la expansión anormal de repetidos CGG en la región 5'UTR del gen FMR1, localizado en el cromosoma X.

Recientemente, se describió la ataxia con anemia sideroblástica, la cual se caracteriza por ataxia temprana muy lentamente progresiva con signos piramidales así como anemia leve sin sintomatología (BIRD 2012).

1.4.3 ATAXIAS MITOCONDRIALES

Los órganos con mayor demanda de energía aeróbica, como el músculo esquelético, cerebro y corazón suelen ser los órganos más afectados en las enfermedades mitocondriales (EM), por lo tanto no es raro encontrar sintomatología neurológica, entre las que se encuentra ataxia, en las EM. La clasificación de las EM ha evolucionado gradualmente inicialmente fue basada en características morfológicas y bioquímicas, y más recientemente en evidencia genética. Las EM se dividen en dos grupos, debidas a mutaciones en el DNA mitocondrial y a mutaciones en el DNA nuclear.

Las células de Purkinje del cerebelo son las células más activas del cuerpo humano por lo que son sumamente susceptibles a la depleción de oxígeno, como sucede en las EM, aunque estas afecciones pueden dañar otras regiones del sistema nervioso central que coordinan el movimiento, como las vías aferentes tanto como de los tractos espinocerebelares, del núcleo olivar inferior y de núcleos cerebelares, como el dentado.

La ataxia es uno de los síntomas más frecuentes en las EM, ya sea sola o acompañada, y suele ser consecuencia de disfunción periférica, central o combinada. La ataxia se acompaña de nistagmus, disartria e inestabilidad truncal además de una marcada ataxia de la marcha (ZEVIANI 2012). Las enfermedades con herencia mitocondrial asociadas frecuentemente a ataxia son: MERRF (por sus siglas en inglés: myoclonic epilepsy with ragged red fibers), NARP (por sus siglas en inglés: Neurogenic muscle weakness, Ataxia, and Retinitis Pigmentosa), síndrome de Leigh y síndrome de Kerns Sayre, sin embargo en otras como MELAS (por sus siglas en inglés: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), Neuropatía óptica de Leber, síndrome de Pearson, lipomatosis simétrica multiple y MIDD también se pueden presentar (FINSTERER 2009) .

1.4.4 ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA, del inglés *autosomal dominant cerebellar ataxias*), también conocidas como atrofia olivopontocerebelosa hereditaria, atrofia cerebelo-olivar y degeneración espinocerebelosa (PEREZ 1998), son patologías que presentan una alta heterogeneidad clínica, genética y neuropatológica. Dentro de este grupo se encuentran las ataxias espinocerebelosas, las ataxias episódicas y la ataxia espástica autosómica dominante (PEREZ 1998). Las ataxias episódicas se caracterizan por tener episodios discretos de ataxia, con disartria que suele durar desde minutos a horas, y puede incluir mioquimias faciales (SINGHVI 2000). Las ataxias espásticas autosómicas dominante se caracteriza por ataxia de la marcha y de las extremidades, afectación de movimientos oculares y espasticidad de los miembros pélvicos (47), sin embargo la incidencia de estas es sumamente bajo, casi reservado a casos anecdóticos. Mientras que las ataxias espinocerebelosas constituyen el grupo de mayor importancia clínica de este grupo, debido a su mayor frecuencia y a su evolución en los pacientes. En la Tabla 1 se enlistan las AH con herencia autosómica dominante.

TABLA 1. Identificación de los diferentes tipos de ADCAs. (BIRD 2012).

Enfermedad	Gen o Locus	Tipo de mutación	Referencia
SCA1	<i>ATXN1</i>	Repetidos CAG	Subramony & Ashizawa (2011)
SCA2	<i>ATXN2</i>	Repetidos CAG	Pulst (2010)
SCA3	<i>ATXN3</i>	Repetidos CAG	Paulson (2011)
SCA4 ²	16q22.1	---	Flanigan et al (1996), Hellenbroich et al (2003), Edener et al (2011)
SCA5	<i>SPTBN2</i>	No por repetidos	Ikeda et al (2006)

SCA6	<i>CACNA1A</i>	Repetidos CAG	Gomez (2008)
SCA7	<i>ATXN7</i>	Repetidos CAG	Garden (2012)
SCA8	<i>ATXN8 /ATXN80S</i>	CAG·CTG	Ikeda et al (2007)
SCA9³	---	---	
SCA10	<i>ATXN10</i>	Repetidos ATTCT	Matsuura & Ashizawa (2012)
SCA11	<i>TTBK2</i>	No por repetidos	Houlden (2008)
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	Repetidos CAG	Margolis et al (2011)
SCA13	<i>KCNC3</i>	No por repetidos	Pulst (2012)
SCA14	<i>PRKCG</i>	No por repetidos	Chen et al (2010)
SCA15	<i>ITPR1</i>	Delección	Storey (2011)
SCA16	<i>SCA16</i>	---	Miura et al (2006)
SCA17	<i>TBP</i>	Repetidos CAA/CAG	Toyoshima et al (2012)
SCA18	7q22-q32	Sentido equivocado	Brkanac et al (2002), Brkanac et al (2009)
SCA19	<i>KCND3</i>	1p21-q21	Chung et al (2003), Verbeek et al (2002), Chung & Soong (2004), Schelhaas et al (2004), Duarri et al (2012), Lee et al (2012)
SCA20	11q12.2-11q12.3	Duplicación	Storey (2012)

SCA21	<i>SCA21</i>	---	Vuillaume et al (2002)
SCA23	<i>PDYN</i>	Sentido equivocado	Verbeek et al (2004), Bakalkin et al (2010)
SCA25	<i>SCA25</i>	---	
SCA26	<i>EEF2</i>	Sentido equivocado	Yu et al (2005), Hekman et al (2012)
SCA27	<i>FGF14</i>	---	van Swieten et al (2003)
SCA28	<i>AFG3L2</i>	---	Cagnoli et al (2006), Mariotti et al (2008)
SCA29	3p26	---	Dudding et al (2004)
SCA30	4q34.3-q35.1	---	Storey et al (2009)
SCA31 ²	<i>BEAN1</i>		Sato et al (2009), Sakai et al (2010), Edener et al (2011)
SCA35	<i>TGM6</i>	Missense	Wang et al (2010)
SCA36	<i>NOP56</i>	GGCCTG Intronic repeat expansion	Kobayashi et al (2011)
DRPLA	<i>ATN1</i>	Repetidos CAG	Tsuji (2010)
EA1	<i>KCNA1</i>	---	D'Adamo et al (2012)
EA2 ⁴	<i>CACNA1A</i>	No por repetidos	Spacey (2011)
	<i>CACNB4</i>	---	
EA3 ⁵	1q42	---	Damji et al (1996)

EA4 ⁶	---	---	Steckley et al (2001)
EA5	<i>CACNB4</i>	---	Jen et al (2007)
EA6	<i>SLC1A3</i>	---	Jen et al (2007)
SPAX1	<i>VAMP1</i>	No por repetidos	Meijer et al (2002), Bourassa et al (2012)

1.5 ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS

Las ataxias espinocerebelosas es un grupo de enfermedades que se caracteriza por una degeneración progresiva del cerebelo, tallo cerebral y otras partes del sistema nervioso central con herencia autosómica dominante, con una incidencia de 5-7 por cada 100,000 habitantes (MATILLA-DUEÑAS 2010) .Inicialmente, las SCA's fueron clasificadas en tres tipos diferentes con base en sus características clínicas: a) ADCA tipo 1 (asociada a ataxia y la degeneración de otros sistemas neuronales); b) ADCA tipo 2 (asociada a ataxia y a la degeneración de la retina); y c) ADCA tipo 3 (ataxia cerebelosa pura); sin embargo, la variabilidad clínica provoca que el diagnóstico en estas patologías sea complicado, debido a que existe un solapamiento entre el fenotipo y el genotipo, lo que hace necesario clasificar a los diferentes tipos de SCAs mediante su vinculación a la mutación en el locus cromosomal que la origina. Con los avances de la biología molecular, en los últimos 20 años se han descrito alrededor de 36 variedades de SCAs (Tabla 1).

Aunque las SCAs comparten un mismo tipo de herencia autosómica dominante, genéticamente son provocadas por diferentes variaciones, tales como; mutaciones puntuales como es el caso de SCA 27 donde se presenta la mutación en el exón 4 del gen FGF14 ubicado en el cromosoma 13 (DAVID 1997), o como es el caso de SCA11 que afecta el marco de lectura del gen TTBK-2 que codifica para la enzima tau tubulina 2 (DAVID 1997), también se han detectado alteraciones genómicas como deleciones y duplicaciones en SCA15 y SCA20 respectivamente (Tabla 1). No obstante, el tipo de mutación más común entre las SCAs son las expansiones anormales de repetidos (trinucleótidos, pentanucleótidos o hexanucleótidos) localizadas tanto en regiones génicas codificantes como no codificantes del ADN (Tabla 1). Cuando el aumento de los repetidos

trinucleótidos se origina en regiones codificantes, comúnmente la unidad de repetición es Citosina-Adenina-Guanina (CAG) que codifica para el aminoácido glutamina (por lo que se denominan poliglutamínicas). Este grupo no abarca a la mayoría de las SCAs pero si representa la mayor parte de los casos.

A nivel mundial, la SCA de mayor frecuencia es la SCA3 (enfermedad de Joseph Machado) representado el 21% de todas las ataxias autosómicas dominantes, en segundo lugar SCA2 y SCA6 con el 15% cada una, seguida por SCA 1 con 6% y en quinto lugar está SCA7 con 5% (BIRD 2012) (FIGURA 7). Sin embargo, cada región geográfica posee variaciones en su frecuencia, por ejemplo, en México al igual que en Cuba e India, SCA2 representa la causa más frecuente de ADCA. También existen SCAs casi exclusivas de ciertas regiones o poblaciones, como SCA10 que se considera exclusiva de mexicanos y brasileños (TEIVE 2009).

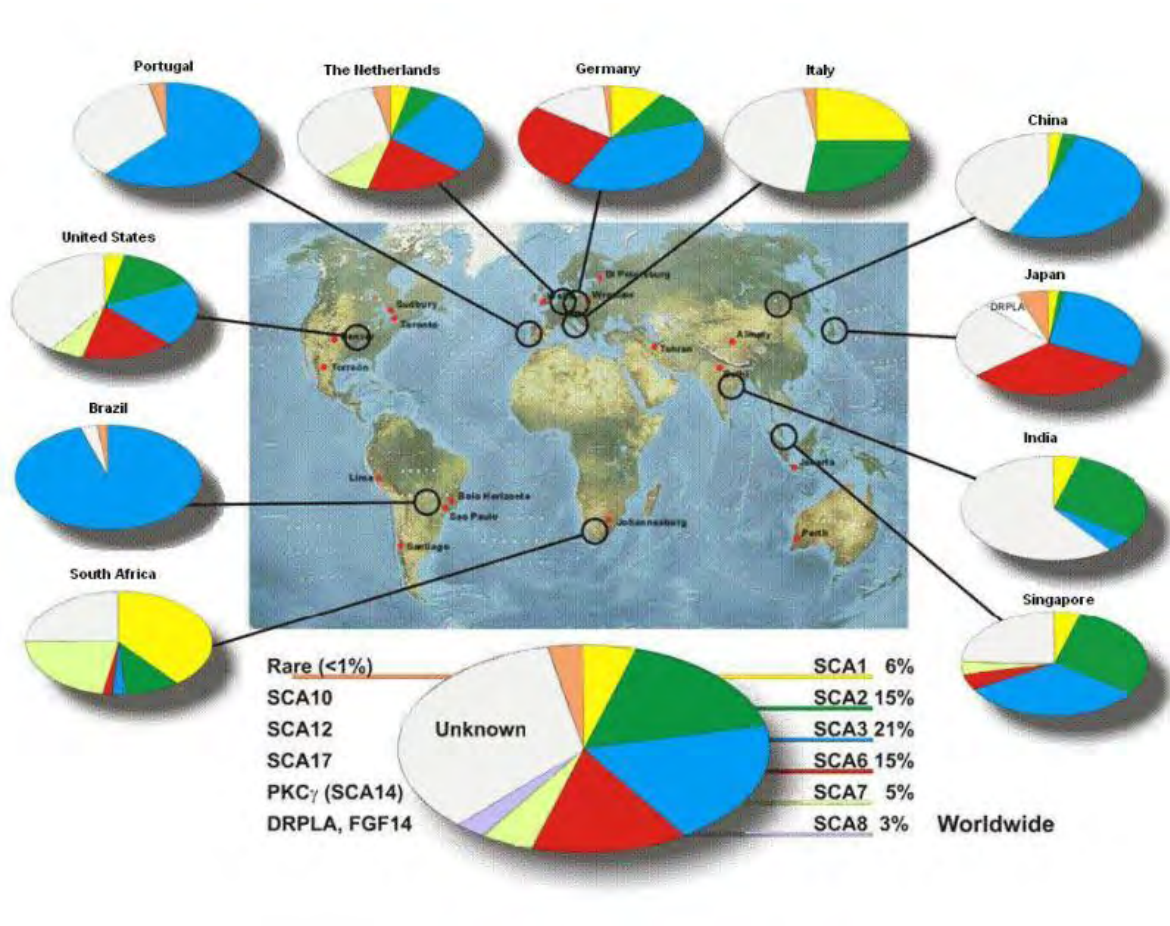


FIGURA 7. Distribución de las ADCA's a nivel mundial. En esta imagen se muestran las diferentes regiones geográficas la incidencias de las ADCA's más comunes (BIRD 2012).

1.5.1 PANORAMA DE LAS ATAXIAS HEREDITARIAS EN MÉXICO

En nuestro país no existen datos epidemiológicos sobre las AH; el único estudio publicado anteriormente se basó en el análisis de 108 individuos mexicanos con características clínicas de ataxia espinocerebelosa y determinó que la ocurrencia de las diferentes SCAs en nuestro país es la siguiente: SCA2 (45.4%), seguida distantemente por SCA10 (13.9%), SCA3 (12%), SCA7 (7.4%) y SCA17 (2.8%) (ALONSO 2007) (Tabla 2). Sin embargo, la mayoría de los casos analizados se reclutaron en la región centro del país, por lo que estos datos podrían no reflejar la incidencia de las SCAs a lo largo y ancho de nuestro país.

TABLA 2. Frecuencias para las diferentes SCA's en población mexicana. Adaptada de (ALONSO 2007).

	Casos índice	Proporción	Rango de número de repetidos
SCA2	49	45.4%	36-56
SCA10	15	13.9%	920-4140
SCA 3	13	12%	66-88
SCA 7	8	7.4%	46-84
SCA17	3	2.8%	50-61
Desconocida	20	18.5%	-

Con la finalidad de impulsar el estudio clínico y genético de las SCAs en nuestro país, un grupo de investigación en el Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) se dio a la tarea de implementar un diagnóstico molecular eficaz y rutinario para las ataxias espinocerebelosas tipo 1, 2, 3, 6 y 7, (las ataxias más comunes a nivel mundial), el cual se basa en una reacción de PCR multiplex acoplada a electroforesis capilar (TAPIA GUERRERO 2012). Una vez establecido el diagnóstico molecular para las diferentes

SCAs se iniciaron estudios para determinar su frecuencia en diferentes regiones del país. De manera interesante, se identificó que una región central del estado de Veracruz presenta una alta incidencia de SCA7 (Tabla 3) (MAGAÑA 2013). Los pacientes se concentran en 5 diferentes comunidades que cubren un área de aproximadamente 1400 Km² (FIGURA 8) (MAGAÑA 2013). De manera particular la comunidad de Tlaltetela presenta una prevalencia de 817.14/100000 habitantes, y la de Tuzamapan una prevalencia de 161.2/100000; datos que las sitúan como las poblaciones con mayor incidencia de SCA7 a nivel mundial. Estos datos podrían representar la serie de casos más grande reportada a nivel mundial para SCA7. El hallazgo de una población con alta incidencia de SCA7, una patología poco descrita a nivel mundial, abre perspectivas interesantes para su estudio en nuestro país.

TABLA 3. Distribución de los pacientes con SCA y sus prevalencias en comunidades de Veracruz

Comunidad	Habitantes	Pacientes con SCA2 *	Prevalencia	Pacientes con SCA7 *	Prevalencia
Ciudad de Xalapa	457,928	0	0	3	0.66
Tlaltetela	4,528	6	132.51	37	817.14
Tuzamapan	6,824	0	0	11	161.2
Cosautlán	4,429	0	0	4	90.31
Xico	35,188	3	8.53	0	0
Total	508,897	9	1.74	55	10.63

*(Número de casos)/(100,000 habitantes)/población total de todas las comunidades (2010-2012)



FIGURA 8. Localización geográfica de las comunidades con casos de SCA7 en la población Mexicana.

1.6 ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 7

La SCA7 también conocida como ataxia cerebelosa autosómica dominante tipo II fue originalmente reportada en 1937, y se describió como atrofia olivopontocerebelosa tipo III. Esta se caracteriza por distrofia retineal pigmentaria, ataxia de la marcha que se continúa con ataxia de los miembros y con disartria, movimientos sacádicos lentos, oftalmoplejía, disfagia, y en algunos casos demencia, signos extrapiramidales e hipoacusia (MICHALIK 2004).

Se considera que dos tercios de las SCAs son causadas por expansiones de poliglutamina, y la SCA7 representa del 1-11.7% de todas las SCAs (MICHALIK 2004), y el rango es tan amplio que va desde 0% en algunas regiones como en Japón, India y China hasta el 20.5% en Finlandia, compartido con SCA8 (MARTIN 2012). En general SCA7 tiene una prevalencia menor a 1/100,000 habitantes (BIRD 2006), sin embargo se

tienen reportes en ciertas regiones como en Escandinavia (MICHALIK 2004) y en la región central del estado de Veracruz en nuestro país, donde la frecuencia puede ser relativamente mayor (TAPIA GUERRERO 2012).

1.6.1 NEUROPATOLOGÍA

Al realizar una análisis histológico del cerebelo y sus sistemas asociados se encuentra atrofia olivocerebelosa y cambios degenerativos en los cordones cervicales posteriores en su parte superior, sistema palido y subtalamico, y existe perdida de células de Purkinje en cerebelo, perdida neuronal y gliosis en el nucleo olivar inferior de la medula oblongada y atrofia de los tractos espinocerebelosaes (MICHALIK 2004) .

El fondo de ojo evoluciona desde estar casi cercal de lo normal progresando por cambios pigmentarios en la zona de la macula, causando el característico ojo de toro que se observa en la angiofluorografia debido a la hipopigmentacion en forma de aro que se observa en la mácula, patrón que tiende a desaparecer debido a la cicatriz atrófica. Comienza a desaparecer las arteriolas, relativamente después de aparecer un escotoma central con vista periférica relativamente conservada (MARTIN 2012).

En la medula espinal se observa neuronopatía que afecta tanto a las neuronas motoras como las sensitivas en las columnas posteriores y en los cuernos anteriores. En los nervios periféricos se encuentra neuropatía axonal crónica (RÜB 2005). En músculo de un forma infantil con muerte a los 7 meses de edad se encontraron anomalidades morfológicas en la mitocondria y actividad reducida de los complejos I y IV de la cadena respiratoria (FORSGREN 1996).

1.6.2 CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico de SCA7 se sospecha en adultos que presentan ataxia cerebelosa que se acompaña de disfagia, dismetrías y disdiadocinesias, además de distrofia retineana, con anomalidades de los conos y bastones demostrada por electroretinografia, deterioro de la visión de azul y amarillo o con cambios maculares en la exploración de fondo de ojo,

además de historia familiar consistente con herencia autosómica dominante acompañada de anticipación (BIRD 2006; MARTIN 2012).

El inicio suele ser de los 20-40 años, siendo la media de 30 años pero el fenotipo puede variar desde inicio temprano con progresión acelerada hacia la muerte hasta inicio en la 5ta o 6ta década de la vida con progresión lenta (BIRD 2006). La forma más clásica de SCA7 es el fenotipo que se encuentra entre 50 y 55 repetidos de CAG, este inicia comúnmente con deterioro visual que afecta a la discriminación de colores debido a las alteraciones de la mácula seguida por pérdida de la visión ataxia y signos piramidales. En algunas ocasiones a pesar de que el paciente presente perfecta visión en pruebas oftalmológicas se pueden detectar anomalías de la retina, por lo que una característica comúnmente subclínica es el empeoramiento de la visión de los colores (NEETENS 1990). La evolución lleva al paciente a silla de rueda o postración en cama. La bronconeumonía es la causa más frecuente de muerte entre los 35 y 55 años (JÖBSIS 1997).

En formas infantiles (por debajo de los 2 años), inicia con falla en el desarrollo, pérdida de peso, debilidad, hipotonía, hepatomegalia, epilepsia, mioclonus, disfagia, ausencia de reflejo vomitivo, hemangiomas múltiples, pérdida de las habilidades adquiridas y rápida progresión hacia la muerte, comúnmente se asocia a persistencia de conducto arterioso sin embargo existen otras cardiopatías relacionadas como los defectos del septo atrial y falla cardíaca congestiva (ANSORGE 2004). La ataxia y el deterioro visual no suele ser obvios (BIRD 2006). Existe el reporte de un caso que evoluciono rápidamente a la muerte, antes de las 6 semanas de nacido por una severa anomalía cardíaca (NEETENS 1990). El curso de esta forma de la enfermedad es muy rápido yendo desde mese o pocos años (MARTIN 2012).

1.6.2.1 Afectación cerebelosa

La afectación cerebelosa es evidente principalmente como ataxia de la marcha y de las extremidades, acompañada de disdiacocinesias, dismetrías, temblor de intención, disartria, disfagia, alteración de los movimientos oculares (MARTIN 2012).

La ataxia cerebelosa se vuelve definitiva con la progresión de la enfermedad, inicialmente se asocia con signos piramidales, seguidos hasta tarde por disfagia y disartria. Los

movimientos sacádicos se enlentecen, oftalmoplejía externa, ptosis palpebral, atrofia lingual e hipotrofia en musculo de las extremidades, progresan lentamente desde el comienzo de la enfermedad (JÖBSIS 1997). En un reporte se ha mencionado la hipoacusia (DAVID, 1998).

1.6.2.2 Afectación visual

Como se mencionó anteriormente el deterioro visual suele ser muy notorio. En etapas tempranas no se aprecia por el paciente la deficiencia en la percepción de los colores, por lo que puede ser útil la prueba de Fransworth o el electroretinograma (BIRD 2006). Patológicamente existe degeneración de los conos que evoluciona a distrofia de conos y bastones. A nivel de fondo de ojo se inicia con pérdida del reflejo foveal, y continúa a pigmentación granular de la mácula (MICHALIK 2004). Cuando la sintomatología inicia antes de la adolescencia evoluciona a ceguera en algunos años, y cuando inician durante la adolescencia la pérdida es aproximadamente en una década (BIRD 2006).

1.6.2.3 Afectación extracerebelosa

La presencia de otras características clínicas como la psicosis alucinaciones auditivas y alteraciones del comportamiento así como sintomatología extrapiramidal ha sido descrita pero en realidad existe muy poca recopilación de información en esta área como para poder establecer una prevalencia de ella, ya que en los casos en que se describe no se profundiza más sobre las características de estos síntomas (BENTON 1998).

1.6.2.4 Estudios Paraclínicos

Mediante resonancia magnética se observa atrofia pontina progresiva, la cual suele preceder a la atrofia cerebelosa, lo cual es una característica consistente por IRM mediante análisis volumétrico (BANG 2004), sin embargo este hallazgo no ha sido confirmado mediante estudios postmortem (MARTIN 2012). En las formas infantiles se observa una marcada atrofia del cerebelo y del cerebro (ANSORGE 2004). Mediante estudios electrofisiológicos se encontró la presencia de neuropatía periférica axonal así como neuronopatía, alteraciones que han sido confirmadas por histología (RÜB 2005)(VAN DE WANRRENBURG 2004). En estudios oftalmológicos es común encontrar datos compatibles con distrofia de conos y bastones así como la presencia de ojo de toro

por fluroangioretinografía, donde se encuentra una alteración más severa a todo lo largo de la mácula (AHN 2005). Signos de afectación de la motoneurona se observan por electromiografía y conducción nerviosa, y la afectación piramidal se puede demostrar por la medición de las velocidades de conducción central, los potenciales evocados somatosensoriales muestra una leve afectación de cordones posteriores, que clínicamente son indetectables (VAN DE WANRRENBURG 2004).

1.7 GENÉTICA DE LA SCA7

SCA7 es causada por una expansión anormal de la secuencia de repetidos CAG que se encuentran en el tercer exón del gen llamado *ATXN7* localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (locus 3p12-21.1) lo cual ha sido comprobado en diferentes grupos étnicos a nivel mundial (FIGURA 9) (MICHALIK 2004) , sin embargo existe un solo reporte de una familia con ataxia y distrofia pigmentaria que era negativa para la mutación en dicho locus, lo que podría sugerir heterogeneidad de locus (GIUNTI 1999) sin embargo no existe algún otro reporte de pacientes con ataxias y las características oftalmológicas de SCA7 que no presenten la mutación causante por lo tanto se considera que *ATXN7* es el único gen asociado con SCA7 (BIRD 2006).

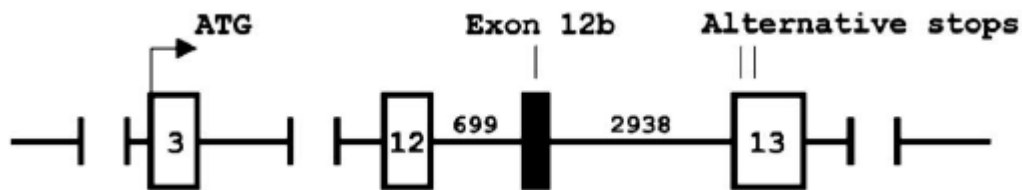


FIGURA 9. *ATXN7*. Los rectángulos representan algunos exones descritos y las dobles líneas representan regiones del genoma no ilustrados (STRÔM, 2005)

Los triplete repetidos CAG son polimórficos en individuos sanos, sin embargo existe un umbral de repetidos donde se pueden volver inestables y originar expansiones anormales. El número de repetidos de *ATXN7* se puede dividir en cuatro grupos (BIRD 2006):

- Alelos sanos. Normalmente contienen de 4 a 18 repetidos de CAG con una frecuencia de 70-80% de presentación del alelo de 10 repetidos (BIRD 2006). Menos del 0.5% tienen de 28-35 repetidos los cuales tienen la posibilidad de presentar expansión (MICHALIK 2004) .
- Alelo normal mutable. 28-33 repetidos, son meioticamente inestables y no se asocian con el fenotipo (BIRD 2006).
- Alelos con penetrancia reducida. 34-36 repetidos, los síntomas pueden no evidenciarse o iniciarse tarde, por ejemplo, existe el reporte de una femenina con 34 repetidos que presentó sintomatología muy leve a los 65 años, y un masculino de 36 repetidos presentó una sintomatología leve a los 63 años (BIRD 2006).
- Alelos con penetrancia completa. Mayores de 36 repetidos (BIRD 2006) y existe reportes de hasta 460 repetidos (MICHALIK 2004) .

Lo cual deja a los portadores del alelo con penetrancia completa en cuatro probables circunstancias, asintomático joven portador, paciente viejo con síntomas leves, adulto con cuadro completo que inicia en la adolescencia e infantes y niños con curso rápidamente fatal. (MARTIN 2012)

1.7.1 RELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO

La SCA7 presenta el fenómeno de anticipación, el cual consiste en un inicio más temprano de la enfermedad en cada generación sucesiva así como una mayor severidad de la sintomatología, esto debido al aumento en el número de repetidos CAG, fenómeno conocido como expansión (MARTIN 2012), ya que existe una tendencia del alelo mutado de aumentar su tamaño. La correlación negativa entre número de repetidos y la edad de inicio es evidente en estos pacientes, la cual es considerablemente mayor si la transmisión es paterna. La correlación inversa entre el número de repetidos y la edad de inicio así como con la severidad explica el 75% de la variabilidad patológica, similar a lo que ocurre en SCA 1, 2 y 3. El inicio de SCA7 es usualmente desde los 18 a los 41 años, pero el rango va desde algunos meses hasta más de 70 años. Esta variación es muy amplia, a pesar de que el número de repetidos no lo es tanto, las expansiones más largas

producen un curso más rápido mientras que las expansiones moderadas son compatibles con una esperanza de vida casi normal (MARTIN 2012). El tamaño del alelo también correlaciona con la duración de la enfermedad es decir el tiempo desde que inicia el primer síntoma hasta la muerte del paciente (BIRD 2006). En general se ha encontrado que un paciente con un alelo de más de 70 repetidos tendrá sintomatología que inicia antes de los 10 años y con más de 130 repetidos el inicio es antes de los 2 años de edad, el reporte del alelo más grande es de 460 repetidos (VAN DE WARRENBURG 2001). Se ha descrito una tendencia a generar expansiones más grandes cuando el alelo heredado es de origen paterno en comparación con los de origen materno, además se ha observado que la presentación de casos infantiles es exclusiva de transmisión paterna (10,30). Las expansiones más pequeñas causan fenotipos leves y tardíos, se ha establecido de manera definitiva que el alelo con penetrancia completa es de 36 repetidos (NARDACCHIONE 1999), y estos pacientes presentan sintomatología neurológica leve que puede pasar desapercibida, que evoluciona muy lentamente. Esta sospecha puede ser confirmada con la realización de técnicas moleculares en busca de la mutación causante.

En un estudio en 55 transmisiones paternas se encontró que el 83.3% tenían una tendencia a expandirse, un 12.5% a mantener el tamaño y un 4.2% a reducir el tamaño, y en transmisiones maternas, de 89 analizadas, se encontró que el 73.8% se expandió, 15.5% mantuvo el tamaño y 10.7% disminuyó de tamaño. No solo existe mayor riesgo de expansión en meiosis paterna sino que también las expansiones suelen ser más grandes, ya que en transmisión paterna el riesgo de heredar un alelo que incrementa su tamaño en 40 repetidos es del 20% contra el 1.3% en transmisión materna (MICHALIK 2004). En un análisis de los espermatozoides de 2 masculino que portan 46 y 53 repetidos y se encontró que en el 99% de los espermatozoides se expandió, teniendo un promedio de +104 y +136 en cada individuo. Sin embargo en progenie solo el 15% tiene alelos mayores de 100 CAGs, por lo que se supone que los repetidos muy largos compromete la fertilización o provoca letalidad embrionaria (MICHALIK 2004). Aunque estos datos nos muestran solo tendencias, por lo que es imposible predecir el comportamiento de la enfermedad de acuerdo al número de tripletes repetidos, por lo que se le considera una enfermedad clínica y genéticamente heterogénea.

De todas las enfermedades por poliglutamina SCA7 es la que muestra mayor "expandibilidad", la causa puede ser que el repetido está en una región muy rica en GC

(83.5% de 100 pb). Sin embargo en un ratón transgénico que porta un transgene expandido de cDNA de SCA7, muestra alteraciones en la transmisión con tendencia a la expansión si tiene un fragmento genómico de 13.5-kb que rodea *ATXN7*, esta tendencia se elimina al deletar secuencias río abajo del repetido de CAG, lo que indica que en esta región existen elementos en cis que disparan la inestabilidad (MICHALIK 2004) .

Existe cierta inestabilidad somática, se ha encontrado que en tejido sanguíneo, músculo y células bucales existe un aumento de 10 CAG y en ocasiones más de 100, en modelos animales se ha encontrado una expansión moderada en todo los tejidos, sin embargo las expansiones más grandes, de hasta más de 150 repetidos, se confina a hígado y a cerebro (MICHALIK 2004) .

1.7.2 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Para los padres del probando está indicada la valoración clínica y la realización de estudio molecular ya que alguno de los padres presenta las posibilidad de tener un alelo normal mutable, un alelo de baja penetrancia o un alelo con penetrancia completa pero que aún se encuentre asintomático, y en estos 3 casos el riesgo de heredar el alelo expandido es del 50%, con la subsecuente posibilidad de que este alelo se expanda, dependiendo del tamaño del mismo , riesgo que presenta de manera similar el probando para su descendencia (BIRD 2006).

Se considera adecuado el uso de métodos de diagnóstico prenatal, realizado mediante análisis de DNA extraído por amniocentesis o por biopsia de vellosidades coriónicas, o de diagnóstico preimplantación para personas portadoras del alelo mutado, ya confirmado por métodos moleculares. En caso de estar en riesgo asintomáticos se recomienda, si así lo prefiere el probando, realizarse estudio molecular en busca de la expansión para realizar de manera informada su planificación familiar (BIRD 2006).

Para la realización de pruebas de biología molecular en busca de la expansión en pacientes en riesgo asintomáticos se debe considerar que esta no predice la evolución clínica ni edad de inicio y se debe tener una confirmación previa de la expansión patológica en otros miembros de la familia sintomáticos, esta decisión se considera personal del paciente y tiene relevancia para la planificación familiar, decisiones y

previsión financiera, vida profesional, así como para satisfacer la necesidad de saber del paciente. Es necesario realizar una entrevista previa para conocer el motivo por el cual el paciente desea realizarse la prueba, evaluar el conocimiento que tenga de la enfermedad así como averiguar el posible impacto o positivo del resultado y evaluar el estado neurológico (BIRD 2006).

En individuos menores de edad asintomáticos se ha llegado al consenso bioético de que no se les debe realizar la prueba hasta que cumplan 18 años, ya que la realización de esta prueba antes de esta edad les niega el derecho a saber o no saber su condición ya que sería impuesta la voluntad de los padres, y no la del probando, además de existir un riesgo de estigmatización y existir posible implicaciones psicológicas negativas, sin embargo en paciente menores de edad con cuadro clínico compatible se debe realizar la prueba para conocer la etiología del padecimiento que sufra el menor y de esta manera establecer el manejo (BIRD 2006).

1.8 MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN SCA 7

El descubrimiento de que la expansión de en los repetidos de trinucleótidos causa enfermedad neurológica fue sugerida en 1991, lo cual deja en claro que no todas las mutaciones causantes de enfermedad se transfieren de forma estable a la progenie, por lo que estas mutaciones se conocen como mutaciones dinámicas. La expansión de trinucleótidos se ha relacionado con al menos 16 enfermedades. El número umbral de repetidos para presentar sintomatología es diferente en cada enfermedad y es común que el número de repetidos esté directamente relacionado con la edad de inicio y la velocidad de progresión, situación que toma relevancia cuando se resalta la presencia de inestabilidad germinal. Se han descrito enfermedades neurológicas con unidades de repetición tetra o pentanucleótidos, sin embargo los trinucleótidos son los más comunes (ORR 2007).

ATXN7 no tiene una homología con los genes causantes de enfermedades por poliglutamina salvo con el tracto de poliQ, sin embargo todos comparten la característica de que se presentan al superar un umbral de repetidos, específico para cada enfermedad, esta expansión provoca una proteína con un tracto más largo de lo normal de glutamina, y

de esa manera la proteína sufre una ganancia de función. El mecanismo central es la habilidad de los péptidos de poliglutamina de formar agregados e inclusiones intranucleares (ROS 2004), lo que lleva a modificaciones en la conformación de las proteínas, este cambio puede disparar alteraciones en las interacciones proteicas normales, lo que conlleva a disfunción, neurodegeneración y pérdida neuronal (ORR 2007).

La ataxina-7 es una subunidad del complejo acetilador de histonas STAGA, y de esta manera se encarga de modificar la expresión mediante mecanismos epigenéticos. En retina mediante modelos de ratón, se observó que la ataxina 7 mutada provoca un incremento en el reclutamiento de los complejos de ciertos promotores y una subsecuente hiperacetilación de la histona H3 en los promotores de genes que se expresan específicamente en los bastones, esta hiperacetilación lleva a la regulación a la baja de la transcripción de genes al alterar la estructura de la cromatina de estos genes (HEMLINGER 2006) (FIGURA 10). En 2001 se sugirió que una disrupción específica en la expresión de genes de los fotorreceptores se asocia con cambios en la función de *CRX*, activador de la transcripción específico de los fotorreceptores, esto se ha comprobado debido a que existe una interacción entre ataxina 7 mutada con *CRX*, lo que induce su depleción así como de los genes que este regula (LA SPADA 2001).

La principal hipótesis de cómo se lleva a la neurodegeneración en esta patología explica que la disfunción de la neuroglia lleva a la pérdida de las células de Purkinje, sin embargo aún no queda claro que disfunción en específico de la glía es la que lleva a esta alteración (CUSTER 2006). Se ha demostrado que ataxina 7 mutada se puede encontrar tanto intra como extranuclear, y esta distribución es dinámica, cuando se encuentra en citoplasma ataxina 7 se asocia con microtúbulos, a pesar de que se piensa que esta interacción puede formar parte de los mecanismo etiológicos no se ha encontrado diferencia en la unión con los microtúbulos o en su estabilización (ROS 2004).

Actualmente es necesario elucidar las funciones normales de la proteína ataxina 7 y desde luego verificar si su alteración modifica diversos mecanismos a nivel celular, con lo que se obtendrá evidencia necesaria para plantear nuevas alternativas terapéuticas dirigidas a blancos específicos.

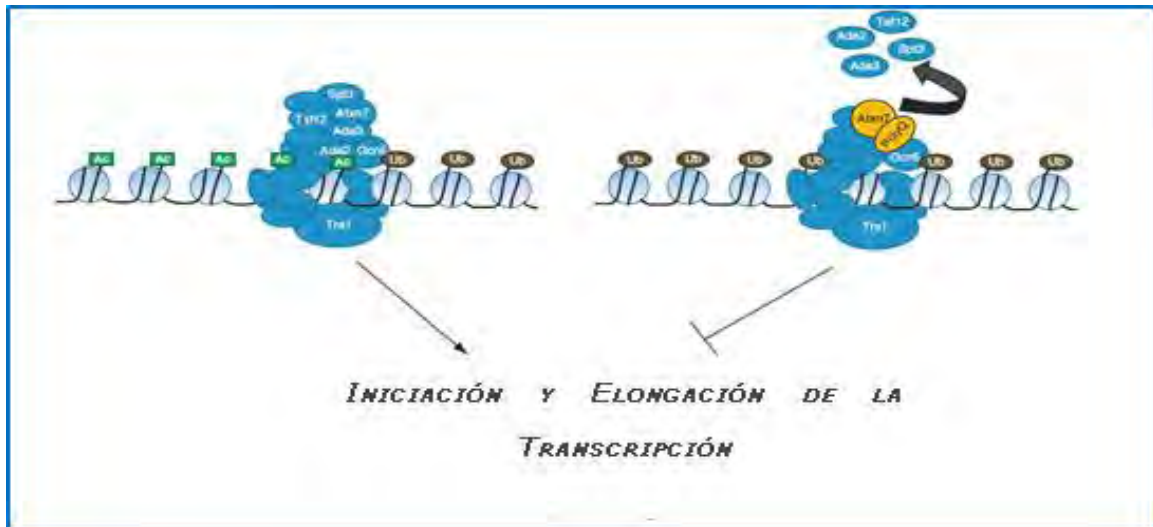


FIGURA 10. Incorporación de Ataxina 7 mutada dentro del complejo STAGA.

1.9 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

1.9.1 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

En definitiva los principales diagnósticos diferenciales son otras SCAs, ya que los síntomas cerebelosa de todas ellas se sobrelapan, sin embargo se considera que las alteraciones visuales son exclusivas de SCA7 (BIRD 2006), aunque no hay que perder de vista que existen casos reportados de SCA2 con pérdida visual progresiva, como el caso de una femenino de 34 años con retinis pigmentaria, que contaba con el antecedente de abuela paterna y padre con características similares, en cuyo estudio molecular fue positivo para la expansión de poliglutamina en *ATXN2* (JIMENEZ CABALLERO 2010) .

Otra posibilidad que debe ser considerada al encontrar ataxia con deterioro visual es la presencia de ataxia adquirida con alguna patología que deteriore la visión como la retinopatía diabética, esclerosis múltiple y degeneración macular relacionada con la edad (BIRD 2006). En algunos casos las encefalopatías mitocondriales, como la neuropatía óptica de Leber, pueden asociarse a ataxia, sin embargo se pueden distinguir por estudio molecular, patrón de herencia y la ausencia de anticipación (BIRD 2006). La forma infantil

de SCA7, suele ser muy complicada de sospechar clínicamente, sin embargo los antecedentes familiares pueden ser la pauta para el diagnóstico, ya que en esta presentación la ataxia y el deterioro visual no suelen ser síntomas tan evidentes como la falla en el crecimiento y la pérdida de las habilidades adquiridas, lo que puede provocar confusión con algunas enfermedades metabólicas, en especial con la lipofuscinosis neuronal ceroida, que se caracteriza por falla en el crecimiento y deterioro visual con pérdida de habilidades adquiridas (BIRD 2006).

1.9.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Actualmente no existe criterios clínicos que aseguren el diagnóstico de esta patología, sin embargo, esta se debe sospechar en situaciones donde se encuentre asociada ataxia progresiva, alteraciones oftalmológicas compatibles con SCA7 y herencia autosómica dominante.

La única manera de establecer el diagnóstico de certeza es con la utilización de técnicas de biología molecular que demuestren la presencia de la expansión en la región crítica.

El análisis mediante PCR se puede utilizar para detectar expansiones de trinucleótidos hasta cerca de 100 repetidos, pero no permite distinguir entre la presencia de un estado homocigoto de alelo normal de un heterocigoto con una expansión superior a 100 repetidos, para detectar los alelos mayores a 100 CAG's se puede realizar análisis tipo southern (BIRD 2012).

1.9.3 MANEJO Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Una vez establecida la sospecha clínica, se debe realizar un examen neurológico minucioso, una evaluación oftalmológica así como IRM de cráneo, en busca de las manifestaciones asociadas que el paciente pueda presentar y de esa manera darles tratamiento a cada una de ella, el cual se considera de soporte, ya que no existe alguna terapéutica que haya demostrado retrasar o revertir la progresión de la enfermedad, sin embargo la terapia física muestra efectos benéficos en el mantenimiento de los pacientes

(BIRD 2006). Para el deterioro motor, según la evolución del padecimiento, se recomienda el uso de bastones y andaderas, con la finalidad de prevenir caídas, así como la colocación de barras para el desplazamiento dentro del hogar y del baño, realización de rampas y el uso de silla de ruedas motorizadas. Se indica un adecuado control de peso, debido a que la obesidad exagera las dificultades en la deambulaci3n y la movilidad (BIRD 2006).

Debido a que la disartria suele ser progresiva y puede limitar la comunicaci3n se recomienda el uso de dispositivos para la comunicaci3n, como el uso de bloc de notas y dispositivos computarizados. La disfagia de igual manera suele ser progresiva por lo que se recomienda evitar alimentos que provoquen ahogamiento (BIRD 2006).

En general los factores diet3ticos no se consideran como factores que interfieran en el desarrollo de los sntomas, por lo que el uso de suplementos no se recomienda de manera general excepto que exista una ingesta inadecuada (BIRD 2006).

2. JUSTIFICACIÓN

Recientemente nuestro grupo de trabajo identificó la presencia de una población con una alta frecuencia de casos para SCA7 en la región central del Estado de Veracruz, demostrando la serie de casos más importante de SCA7 a nivel mundial en una región geográfica específica. Evidentemente, la atención requerida por los pacientes con SCA7 repercute sobre la economía familiar y del Estado de Veracruz, ya que por cada familia de un paciente índice pueden presentarse varios miembros afectados y muchos de ellos presentan la patología en edad productiva. Es importante mencionar que la prevalencia de esta patología no se conoce en nuestro país, por lo que la presencia de esta enfermedad puede no ser exclusiva de esta región.

A pesar de los avances obtenidos en los últimos años sobre las SCAs, no se ha descifrado aún en su totalidad el comportamiento clínico y molecular que conlleva a la diversidad fenotípica de estos padecimientos. Por lo que respecta a la SCA7, esta es una de las ataxias menos caracterizadas debido a su baja prevalencia mundial; en la literatura existen solamente reportes de estudios clínicos con cohortes muy pequeñas, lo que ha impedido caracterizar la asociación genotipo-fenotipo de esta patología, limitando en consecuencia la identificación de biomarcadores, genes modificadores, y potenciales blancos terapéuticos. La identificación de una población Mexicana con alta incidencia de SCA7 nos sitúa en una posición inmejorable para desarrollar un estudio integral de la SCA7.

La caracterización fenotípica de los portadores, que incluye aspectos clínicos y neurológicos, correlacionada con el tamaño de la expansión es importante para comprender a la patología, este planteamiento con un mayor número de pacientes ayudará en la identificación marcadores predictivos, de daño genético, de progresión y potenciales dianas terapéuticas sintomáticas. La identificación de variantes clínicas en pacientes con un rango de mutación bajo, permitirá identificar alteraciones tempranas y definir etapas evolutivas del proceso degenerativo desde estadios preclínicos. La integración de estos resultados permitirá generar un programa de intervención dirigido a las principales alteraciones sintomáticas precoces y aplicar un programa de rehabilitación

específico para la SCA7 en México, así como un mayor conocimiento para la toma oportuna de decisiones médicas sobre su tratamiento, el asesoramiento genético y la ayuda psicológica

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se realizará un estudio clínico en los pacientes sintomáticos con diagnóstico molecular positivo para SCA7, se cuantificará la función cerebelosa mediante la escala SARA y la función extracerebelosa mediante la escala INAS. Se establecerán correlaciones entre parámetros fenotípicos y genotípicos para conocer la influencia del número de repetidos CAG sobre las alteraciones clínicas. Por lo que la pregunta de investigación es: ¿El número de repetidos se correlaciona clínicamente con la gravedad e inicio de la SCA7 en nuestra población?

4. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las características clínicas de la ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) en pacientes mexicanos con diagnóstico molecular positivo y correlacionarlas con respecto al número de repetidos CAG del gen *ATXN7*.

5. OBJETIVOS PARTICULARES

Selección de pacientes con diagnóstico positivo para SCA7.

Exploración neurológica de pacientes con SCA7 mediante los estándares de la clínica Mayo para la determinación de la frecuencia de cada uno de los síntomas.

Evaluación de los signos cerebelares a través de escala clínica de análisis cuantitativo de la ataxia (SARA) y establecer la severidad del cuadro.

Aplicación del inventario de síntomas extracerebelosas no atáxicos (INAS) para determinar su nivel de afectación.

Establecer el grado de las alteraciones en la percepción de colores de cada paciente, mediante la realización del test de Ishihara de 24 placas.

Correlacionar el fenotipo con el número de trinucleótidos repetidos CAG en el gen *ATXN7*.

Elaboración de los árboles genealógicos y realizar un análisis de la transmisión materna y paterna.

6. METODOLOGÍA

6.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Todos los pacientes que de manera voluntaria hayan aceptado su participación en el estudio y que hayan firmado una carta de consentimiento informado (ver anexo 1). Para la selección de pacientes se usaron los siguientes criterios:

6.1.2 Criterios de Inclusión

Pacientes mexicanos con sintomatología asociada a ataxia cerebelosa, progresiva, disminución de la agudeza visual o con sintomatología extracerebelosa compatible con SCA7.

Pacientes con diagnóstico molecular positivo para SCA7.

6.1.3 Criterios de Exclusión

Pacientes que no deseen participar de manera voluntaria en el estudio.

Pacientes con alguna otra alteración que pueda ser causante de sintomatología neurológica.

Pacientes con daño corroborado por una etiología distinta de las estructuras afectadas característicamente por SCA7.

6.1.4 Criterios de Eliminación

Todos aquellos casos en los cuales no sea posible realizar el 100 % de los procesos requeridos en la investigación y/o pacientes que abandonen el estudio.

6.2 Diagnóstico Molecular y asignación de número de repetidos CAG

El diagnóstico molecular se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una reacción multiplex, empleando un par de oligonucleótidos específicos que flanquean los repetidos CAG para SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA7, conforme a lo reportado por Magaña et al., 2013 (MAGAÑA 2013). Cada uno de los oligonucleótidos fueron diseñados con una secuencia quimérica que es inespecífica para cualquier región del genoma humano, tal secuencia fue obtenida de un fago (SHUBER 1995) con el objetivo de homogenizar la calidad de la amplificación de cada oligonucleótido. Cada oligonucleótido sentido fue marcado con diferentes fluoroforos de acuerdo al tamaño esperado (SCA1-VIC; SCA2-NED; SCA3-FAM; SCA6-FAM; y SCA7-NED). Para el análisis de los productos de la PCR se mezcló una alícuota de 1.4ul con formamida desionizada y una alícuota del marcador de peso molecular (ABI GeneScan-500 LIZ), el cual es indispensable para la asignación del tamaño de los fragmentos (Número de trinucleótidos repetidos CAG) debido a que realiza una curva patrón de pesos moleculares conocidos y dependiendo la migración de cada fragmento analizado se le determina un peso específico y por consiguiente un número exacto de repeticiones (FIGURA 11). Enseguida, la mezcla se calentó a 95°C por 7 min, después de los cuales se disminuyó la temperatura de forma súbita a 4°C durante 5 min. Las muestras se analizaron en el secuenciador automatizado ABI PRISM 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), a una temperatura constante (60°C), un voltaje de 15 kV y un tiempo de corrida de 40 min. Para el análisis de los datos y la asignación del número de repetidos por alelo se empleó el programa GeneScan y de acuerdo a la bibliografía se determinó si el alelo analizado correspondía al intervalo de repetidos normales o con mutación.

6.3 Interrogatorio de los Pacientes

Para realizar de manera correcta y ordenada la obtención de datos se diseñó un cuestionario para la obtención de la ficha de identificación así como datos de familiares afectados y familiares en primer grado, mediante interrogatorio directo o mixto en caso de

pacientes con la capacidad para contestar y de manera indirecta a los familiares de pacientes con dificultades para contestar el cuestionario (Anexo 2).

Se realizó de cada familia una genealogía indicando a los familiares afectados, portadores, edad, así como genotipo del número de repetidos de CAG en *ATXN7* en los familiares con los que se cuente dichos datos, utilizando las recomendaciones para la realización de árboles genealógicos (17).

Se interrogó de manera dirigida la presencia de síntomas propios de SCA7 para de esa manera obtener la edad de inicio y el tiempo de evolución.

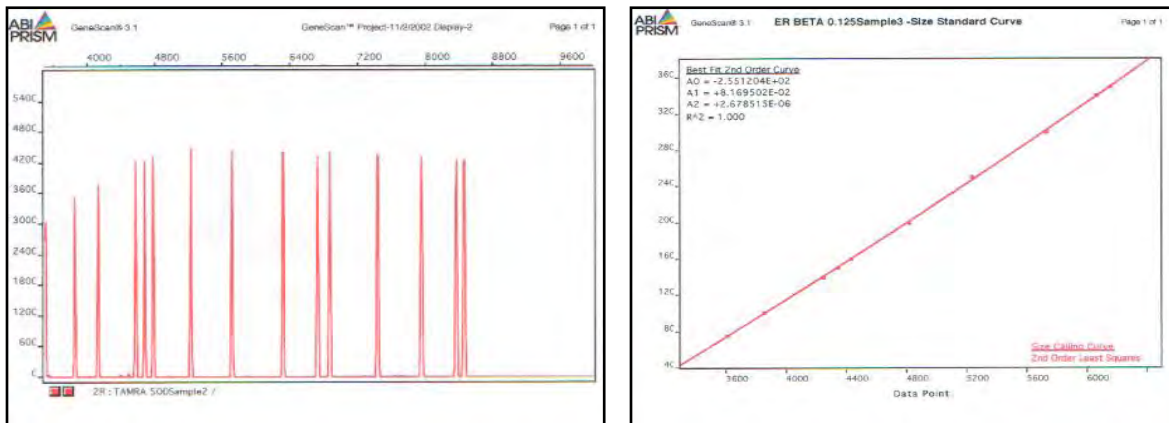


FIGURA 11. Análisis de Peso Molecular en EC. Para determinar el número de bases que la muestra contiene se corren a la par con una escalera de pesos molecular (PM) que el equipo detecta por su fluorescencia, en el panel superior observamos los picos que corresponden a diferentes fragmentos de PM ya definidos a cierto tiempo. Posteriormente, a través del programa GeneMapper se realiza la construcción de una curva patrón que mediante el cálculo de una ecuación se obtiene el tamaño exacto de bases del fragmento en análisis. A. Marcador de peso molecular TAMRA 500; B. Curva patrón de pesos moleculares de TAMRA 500

6.4 Exploración Física

Para la obtención de datos de la exploración física se dividió en tres etapas:

Inicialmente se realizó una exploración clínica neurológica, según las recomendaciones de la clínica Mayo, valorando marcha, nervios craneales, fuerza, reflejos de estiramiento muscular, sensibilidad, trofismo, reflejos patológicos, coordinación, tono muscular. (Ver anexo 3 para determinar algunos criterios de identificación de patología neurológica).

- Estadificación de la etapa clínica propuesta para AH por Klogether (20).
- Aplicación de la escala SARA(*del inglés Scale for Assessment and Rating of Ataxia*), y de la escala INAS(*del inglés Inventory of Non-ataxia Symptoms*). (ver anexo 4 y 5 respectivamente).
- Realización de Test de Ishihara.

6.4.1 Exploración Neurológica

Para la realización de la exploración neurológica se siguieron los estándares recomendados para la exploración neurológica realizado por miembros de la Clínica Mayo, usando las maniobras y escalas sugeridas , a continuación se desglosa la exploración neurológica realizada.

6.4.1.1 Pruebas de Coordinación

Se realizó la prueba nariz-dedo-nariz, en busca de temblor así como la presencia o ausencia de disimetrías en miembros superiores. Si al realizar esta prueba existe una dificultad para alcanzar la punta del dedo del examinador, ya sea hipometría o hipermetría, se consideró como positivo para la presencia de disimetría de miembro superior.

Para valorar la presencia o ausencia de disdiadococinecia se realizó la prueba de pronación-supinación, si al realizarla existía asimetría del movimiento, lentitud o dificultad evidente se consideró positivo para disdiadococinecia.

La prueba de dedo grueso-dedo, al igual que con la prueba de talón-rodilla, se realizaron con la finalidad de evaluar la presencia de disimetrías en miembros inferiores, al encontrar dificultad al realizar las pruebas con claras disimetrías se consideró positiva.

6.4.1.2 Examen de los Movimientos Oculares

Se valoró como normalidad la capacidad de rotar los globos oculares de manera lateral cuando se lograba que el margen externo de la córnea tocara el canto externo y para movimiento de aducción cuando el margen interno de la córnea quedaba debajo de la carúncula. Para valorar las capacidades de la rotación hacia arriba y hacia abajo se usó como comparación el ojo contralateral así como la comparación de estos movimientos con personas sin alteraciones.

Se reportó para cada paciente si existe o no la presencia de alteración en los movimientos oculares haciendo referencia de presencia o ausencia de paresia ocular, independientemente del eje afectado o de la severidad de la misma. También se valoró la existencia o no de lentitud en los movimientos sacádicos y de seguimiento, disimetría ocular y movimientos en rueda dentada, al existir alguna de las mencionadas, se consideró como positivo para la presencia de alteración de movimientos oculares.

6.4.1.3 Disartria

La presencia o ausencia de disartria se valoró por dos observadores, y se consideró positiva si al interrogatorio fue notada por ambos. Se consideró como disartria a las dificultades del lenguaje que no son explicadas por alguna otra condición.

6.4.1.4 Tono y Trofismo Muscular

Para evaluar al paciente se realizó con el paciente sentado o acostado en posición natural y sin resistencia de los músculos evaluados. Se evaluó en miembros pélvicos y torácicos el tono muscular, si este se consideró aumentado en al menos dos extremidades se procedió a distinguir entre espasticidad y rigidez.

6.4.1.5 Reflejos de Estiramiento Muscular

Para la obtención de los reflejos osteotendinosos, se realizó la exploración con paciente sentado o acostado, relajado y con un reforzamiento cuando fue necesario. Se utilizó un martillo de reflejos tipo Babinsky. Al ser estos evocados se valoró fuerza, grado y tiempo de contracción, al ser evidente la exaltación o la inhibición de los reflejos se consideró como hiperreflexia o hiporreflexia. En casos de disociación de respuesta entre las cuatro extremidades se consideró la más exaltada, siempre y cuando no exista discrepancia entre hiperreflexia e hiporreflexia, sin causa justificable.

6.4.1.6 Reflejos Patológicos

Se buscó de forma intencionada signo de Babinsky, sucedáneos de Babinsky, signo de Hoffman, Reflejo Palmo-mentoniano y clonus en rodilla y tobillo. Se realizó la prueba de Babinsky con el dedo índice, en caso de no presentarse respuesta plantar extensora, se realizó con una punta semiaguda, de tal manera que no provocara dolor o molestia al paciente, si con alguno de los métodos en alguna extremidad y de manera reproducible se encontró respuesta extensora se consideró la presencia de este signo, en casos de no haber respuesta o que esta fuera no reproducible o dudosa se realizaron los signos sucedáneos de Babinsky.

Para evaluar presencia o ausencia de signo de Hoffman, este se realizó en ambos miembros superiores, en caso de existir una respuesta de flexión en cualquier lado del primero y/o segundo dedo de la mano examinada se consideró como presente.

Se buscó reflejo palmo-mentoniano con un objeto romo, con miembros relajados así como mandíbula en posición de semiabierta. El clonus se evaluó en ambos miembros pélvicos, tanto en rodilla como en tobillo, en caso de presentarse en cualquier extremidad se consideró como positivo, sin importar la fuerza o duración del clonus.

6.4.1.7 Movimientos Anormales

Para la evaluación de los movimientos anormales se colocó al paciente sentado, en los casos donde fue posible, relajado con las manos sobre las piernas y ojos cerrados, mientras al paciente se le pedía que realizara operaciones algebraicas simples de manera repetitiva. Se realizó por 1 minuto y se observó si existía o no la presencia de movimientos anormales. Si se presentó algún movimiento en más de una ocasión se consideró como presente. También fue positivo cuando durante el resto de la exploración o el interrogatorio se observó más de una vez alguno de ellos o si por el paciente se refirieron que los ha presentado en varias ocasiones.

6.4.1.8 Sensibilidad

La sensibilidad evaluada fue al tacto ligero, al tacto profundo, al dolor y a la temperatura usando para ellos métodos clínicos. En caso de existir alguna alteración perceptible tanto por el paciente o por el examinador se consideró como presente. A las sensaciones de disestesia o anestesia referidas por el paciente también fueron consideradas como alteración en la sensibilidad.

6.4.2 PRUEBAS CLÍNICAS ESTANDARIZADAS

6.4.2.1 ESCALA SARA

La escalas ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) ha sido ampliamente usada para valorar la severidad de las ataxias cerebelosas y los efectos terapéuticos sobre ellas, sin embargo la aplicación de esta escala en la vida diaria resulta sumamente difícil por el gran número de aspectos que evalúa. Recientemente se ha propuesto una escala llamada SARA, la cual evalúa menor número de ítems lo que la hace más fácil de usar en la práctica cotidiana o en ensayos clínicos con un gran número de pacientes (SCHMITZ 2006a).

El desarrollo de esta escala surge de un esfuerzo cooperativo multicéntrico en Europa con pacientes de múltiples SCAs, donde se encontró un índice de correlación interclase muy alto de 0.98, mientras que en 96 pacientes con ataxia de Friedreich se encontró de 0.99. Al compararla con SARA con ICARS con una R^2 de 0.953, además de con la duración de la enfermedad con una R^2 de 0.712 y con las actividades de la vida diaria 0.929(SCHMITZ 2006a). Al compararse los resultados obtenidos en pacientes con ataxia no progresiva de etiología conocida arrojó una correlación interclase de 0.98 y 0.99 para intra e interobservador(WEYER 2007).

SARA requiere aproximadamente de 4 minutos para ser aplicada por un médico con experiencia en la aplicación de la misma. En 2007 se demostró que SARA es útil para la evaluación de pacientes con ataxia cerebelosa en la examinación diaria y que correlaciona con la severidad de la ataxia así como con los resultados de ICARS, el índice de Barthel y con UHDRS-IV (Unified Huntington's Disease Rating Scale (ICHIRO 2008).

Esta escala considera 8 aspectos, que son principalmente afectados en las ataxias cerebelosas, a los cuales se los otorgan un valor numérico según lo observado y estos se suman al final para obtener un resultado. Estos números por cada aspecto se obtienen al explorar al paciente, en algunos ítems se obtendrán resultado izquierdo y derecho los cuales se deberán promediar para obtener el valor total del ítem explorado. SARA evalúa

7 aspectos los cuales serán descritos a continuación así como el valor otorgado según la observación (SCHMITZ 2006a) :

Marcha

Se le indica al paciente que realice un giro en dirección opuesta a la marcha paralelamente a la pared. Habrá de caminar en tándem sin soporte (SCHMITZ 2006a) .

- 0-** Normal.
- 1-** Dificultad ligera.
- 2-** Evidentemente anormal.
- 3-** Tambaleo considerable
- 4-** Tambaleo marcado.
- 5-** Tambaleo severo.
- 6-** Camina más de 10 metros sólo con un soporte
- 7-** Camina menos de 10 m con un soporte fuerte
- 8-** Incapaz de caminar aún con soporte.

Postura

Se le indica al paciente que se ponga de pie en posición natural, luego se le indica posición de los dos pies juntos en paralelo y en tándem sin que exista espacio entre los dos pies. Permanecerá con los zapatos puestos y los ojos abiertos. Se repetirá tres veces para cada posición y se tomará el mejor resultado obtenido (SCHMITZ 2006a) .

- 0-** Normal. Es capaz de pararse en tándem por más de 10 segundos.
- 1-** Es capaz de pararse con los pies juntos y sin oscilaciones, pero incapaz de permanecer en tándem por más de 10 segundos.
- 2-** Es capaz de pararse con los pies juntos por más de 10 segundos, pero únicamente con oscilaciones.

3- Es capaz de pararse por más de 10 segundos sin soporte en posición natural, pero no con los pies juntos.

4- Es capaz de pararse por más de 10 segundos en posición natural sólo con soporte intermitente.

5- Es capaz de pararse más de 10 segundos en posición natural sólo con soporte constante por uno de los dos brazos.

6- Es incapaz de pararse por más de 10 segundos aún con soporte constante por uno de los dos brazos.

Sentarse

Se le indica al paciente que se siente en la cama del examen, sin soporte en los pies, con los ojos abiertos y los brazos levantados al frente (SCHMITZ 2006a) .

0- Normal. No presenta dificultades al sentarse por más de 10 segundos.

1- Dificultades ligeras, con oscilaciones intermitentes.

2- Oscilaciones constantes, pero es capaz de sentarse durante más de 10 segundos sin soporte.

3- Es capaz de sentarse durante más de 10 segundos con soporte intermitente.

4- Es incapaz de sentarse durante más de 10 segundos sin soporte continuo.

Trastornos del lenguaje

Se exploran durante una conversación normal (SCHMITZ 2006a) .

0- Normal.

1- Sugestivo de trastornos del habla.

2- Lenguaje dañado, pero fácil de comprender.

3- Dificultad ocasional para comprender el lenguaje.

4- Muchas palabras se hacen difíciles de comprender.

5- Solamente puede comprender pocas palabras.

6- Anartria.

Persecución con el dedo índice

Se evalúa cada lado (derecho e izquierdo). El paciente se sienta confortablemente y si es necesario se utilizará soporte en los pies y el tronco. El examinador se sienta frente al paciente y ejecuta cinco movimientos consecutivos, súbitos y rápidos de punteo, en direcciones impredecibles, en un plano frontal al alcance del paciente. Los movimientos tendrán una amplitud de 30 cm y una secuencia de un movimiento cada dos segundos. El paciente realiza movimientos de persecución con un dedo índice tan rápido y sucesivo como le sea posible. Se calcula el promedio de la cuantificación (SCHMITZ 2006a) .

0- No disimetría.

1- Disimetría (hiper/hipometría) menor de 5 cm al blanco.

2- Disimetría menor de 15 cm al blanco.

3- Disimetría mayor de 15 cm al blanco.

4- Incapaz de realizar 5 movimientos de persecución.

Prueba índice–nariz

Se evalúa cada lado (derecho e izquierdo). El paciente se sienta confortablemente, si es necesario con soporte en pies y tronco. Se le indica que realice movimientos desde su nariz hasta el dedo índice del explorador, el cual se coloca al frente del paciente y realiza los movimientos a una velocidad moderada. Se promedian ambos movimientos de acuerdo a la amplitud del temblor cinético al dedo del examinador que permanece fijo. El paciente hace cinco movimientos con cada mano. Se cuantifican por separado ambos lados y se obtiene el promedio.

0- No temblor.

1- Temblor con amplitud menor de 2 cm.

- 2- Temblor con amplitud menor de 5 cm.
- 3- Temblor con amplitud mayor de 5 cm.
- 4- Incapaz de realizar los cinco movimientos de persecución.

Movimientos rápidos alternantes de las manos

Se evalúa cada lado (derecho e izquierdo). El paciente se sienta confortablemente, si es necesario con soporte en pies y tronco. Se le indica que realice 10 ciclos repetitivos de movimientos de prono supinación de las manos sobre sus muslos tan rápido y preciso como le sea posible; el movimiento es demostrado por el examinador a una velocidad aproximada de 10 ciclos dentro de siete segundos. El tiempo exacto para la ejecución del movimiento tiene que ser medido. Se cuantifican por separado ambos lados y se obtiene el promedio.

0- Normal.

1- Irregularidades ligeras. Ejecución en menos de 10 segundos.

2- Claramente irregular. Los movimientos simples son difíciles de distinguir o tienen interrupciones relevantes, pero se ejecutan en menos de 10 segundos.

3- Muy irregular. Los movimientos simples son difíciles de distinguir o tienen interrupciones relevantes, se ejecutan con un tiempo mayor de 10 segundos.

4- Incapaz de completar los 10 ciclos.

Prueba talón-rodilla

El paciente se acuesta en una cama y se le indica que toque con el talón del pie la rodilla opuesta y que lo desplace hacia abajo por la espinilla. La tarea se ejecuta tres veces. Se cuantifican por separado ambos lados y se obtiene el promedio.

0- Normal.

1- Ligeramente anormal. Mantiene el contacto con la espinilla.

2- Claramente anormal. Desliza el talón por fuera de la espinilla tres veces en los tres ciclos.

3- Severamente anormal. Desliza el talón por fuera de la espinilla cuatro o más veces en los tres ciclos.

4- Incapaz de realizar la tarea.

A todos los incluidos en la investigación, se les aplicará la Escala SARA (Scale for assessment and rating of ataxia) (SCHMITZ 2006a), para la estimación del daño cerebeloso, según la metodología establecida que permitirá una evaluación compartimentalizada de las alteraciones. Incluye los siguientes aspectos (Anexo 4):

- Marcha.
- Pararse (Estancia de Pie)
- Sentarse.
- Trastornos del lenguaje
- Seguimiento.
- Movimientos alternativos de las manos.
- Prueba Talón – Rodilla.

6.4.2.2 ESCALA INAS

El inventario de síntomas no atáxicos INAS es una escala descriptiva desarrollada para la evaluación de afectación extracerebelar de las ataxias y consiste en la evaluación de la presencia de 16 síntomas/síndromes que son: Arreflexia, hiperreflexia, respuesta extensora plantar, espasticidad, paresia, amiotrofia, fasciculaciones, mioclonias, rigidez, corea, distonía, temblor en reposo, síntomas sensoriales, optalmoplejia, disfunción urinaria y deterioro cognitivo. INAS cuenta estos en un rango de 1 a 16 (SAUTE 2012) .

Los estudios de validación de esta escala se realizaron sobre SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, en más de 500 pacientes en total, se encontró que correlacionaba con la duración de la

enfermedad en todas y con SARA en SCA1, 2 y 3. En SCA2 y SCA3 el valor de INAS aumentaba con la longitud del repetido y disminuía con la edad de inicio, además de tener una Correlación interclase de 0.79, la cual se considera moderada (SCHIMITZ 2010).

La realización de INAS se realizó mediante exploración e interrogatorio usando un formulario específico para esta escala (anexo 3)

6.4.2.3 TEST DE ISHIHARA

Las placas pseudocromáticas del test de Ishihara son la herramienta más útil y comúnmente usada en el mundo para detectar cegueras al color rojo-verde, fue originalmente publicada en 1917, sin embargo existen múltiples reimpressiones de esta, que contienen las mismas 24 placas originales, sin embargo existen modificaciones de 38, que básicamente agregan placas para personas que requieran examinación no verbal (BIRCH 2007).

Para la realización de este test se siguieron las instrucciones descritas para este test, y se consideró que un paciente con menos de dos errores al realizar la prueba era visión normal, sin embargo, en aquellos que había más errores se le llamó ceguera parcial a los colores, si las únicas placas que lograba distinguir eran en las que no debe haber dificultad para observarla aunque existiera ceguera a los colores, se le consideró ceguera total a los colores (ISHIHARA 1972).

6.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El comportamiento de las distintas variables consideradas en el estudio se evaluó utilizando estadígrafos generales de tendencia central y de dispersión (media, moda, mínimo, máximo, desviación estándar, etc.). Serán calculadas las frecuencias absoluta y relativa de las diferentes variables, para estos fines fue utilizado el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 20.0 para Windows. Para establecer una relación entre el número de repetidos CAG y la edad de inicio de la los diversos tipos de SCA, así como la asociación

con las escalas clínicas utilizadas se empleó la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas nombrada correlación de “Pearson”.

6.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La participación de los pacientes sintomáticos fue voluntaria, bajo consentimiento informado, y previo asesoramiento genético, los pacientes asintomáticos fueron voluntarios y sometidos a intervención psicológica y asesoramiento genético previo a la toma de muestra y durante su participación en el protocolo. Las muestras procedentes de pacientes menores de edad fueron obtenidas única y exclusivamente con fines de investigación, y se manejó los resultados con la mayor discreción posible, previa autorización por escrito de ambos padres.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Los pacientes de SCA7 fueron reclutados a partir de 8 diferentes familias de una región que comprenden 5 comunidades de la zona central del Estado de Veracruz de acuerdo a lo reportado por Magaña et al. (MAGAÑA 2013). En la figura 12 se pueden observar todos los pacientes identificados con sintomatología clínica. Se analizaron 48 pacientes, de los cuales 24 fueron hombres y 24 mujeres. El rango de edad de los individuos analizados se presentó entre los 11 y los 89 años de edad, con una media de edad de 43.3 años (± 19.7), mientras que la edad de inicio tomando exclusivamente los síntomas motores fue de 35.1 años (± 16.5) y de los visuales de 36.1 (± 19.8). En la tabla 4 se muestra las características generales de la muestra estudiada.

TABLA 4. Características generales de los pacientes con SCA7

	Promedio (\pm)	Rango
Total de pacientes	48 (50% H, 50% M)	--
Edad	43.3 (19.7)	11- 89
Número de repetidos CAG en alelo expandido	43.9 (7.55)	37-72
Edad de Inicio	32.4 (17.4)	6-76
Edad de Inicio Síntomas Visuales	36.1 (19.8)	6-80
Edad de Inicio Síntomas Motores	35.1 (16.5)	6-76
Escala SARA	18.3 (10.9)	2-39
Tiempo de evolución de síntomas visuales	9.95 (7.25)	0-26
Tiempo de evolución de síntomas motores	11.1 (9.48)	0-43

a) SCA7 families

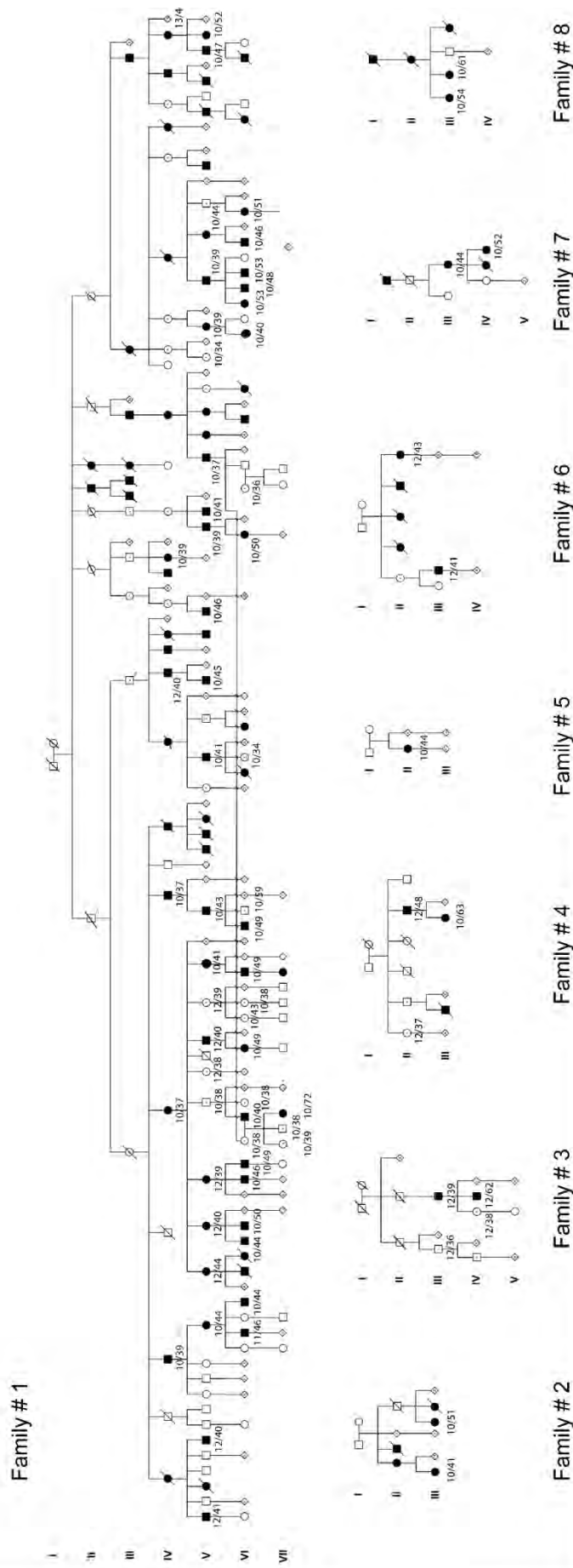


Figura 12. Árboles genealógicos de las familias con SCA7. Los números por debajo de cada símbolo indican el número de repeticidos para el locus de SCA7. Los símbolos sombreados en color negro indican a los individuos sintomáticos, mientras que los símbolos que presentan un punto central representan a los individuos asintomáticos positivos para SCA7.

7.2 CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA DE LOS PACIENTES CON SCA7

A partir de la determinación del número de repetidos CAG en los pacientes con SCA7 a través de Electroforesis capilar se observó la presencia de alelos expandidos entre 37 y 72 repetidos, siendo los alelos más frecuentes el de 39 y 41 (12.24%), seguido por los alelos 40 y 44 (10.20%) (FIGURA 13). Es de resaltar que los alelos con un mayor número de repetidos corresponden a los pacientes más jóvenes con esta patología (Ver figura 12).

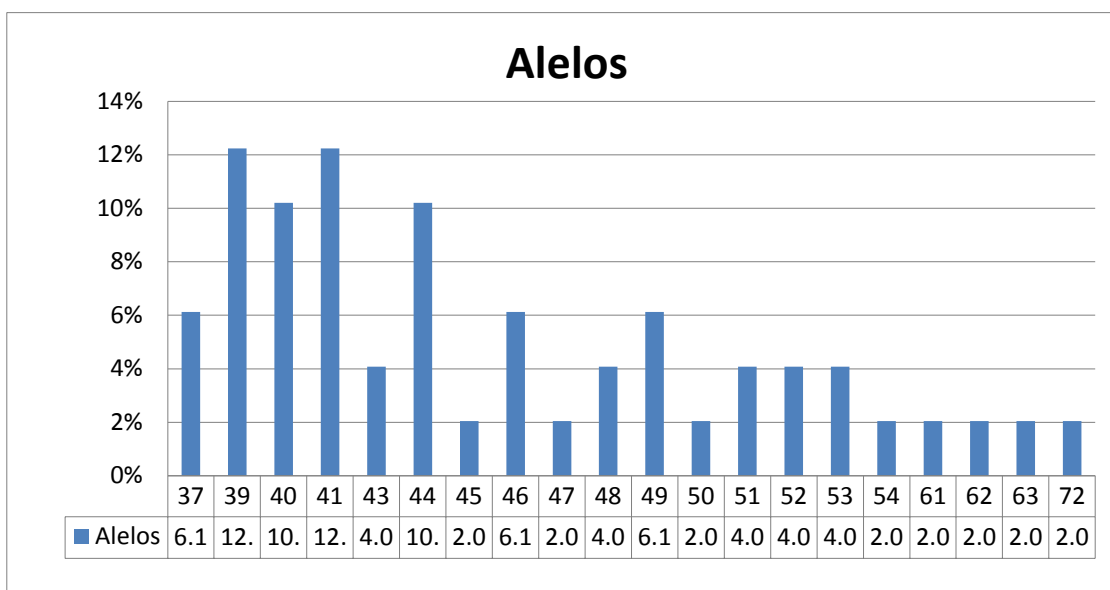


FIGURA 13. Frecuencias alélicas de los pacientes sintomáticos

7.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

7.3.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los pacientes con SCA7 mostraron los signos característicos presentes en este tipo de patologías, de los cuales todos los pacientes presentaron marcha atáxica (100%), seguido de hiperreflexia (98%), alteración en los movimientos oculares y disimetría (96% cada uno). Entre los signos más comunes se encontró disdiadococinesias, disartria y la presencia de temblor, los cuales están presentes en más del 85%. Entre las características frecuentes (presentes del 40-60%) están la oftalmoplejía/oftalmoparesia, signos piramidales de miembros inferiores (excepto el clonus de rodilla) y signo de

Hoffman en superior, así como síntomas sensoriales y disautonómicos. En la FIGURA 14 se muestran las características generales encontradas en los individuos de estudio.

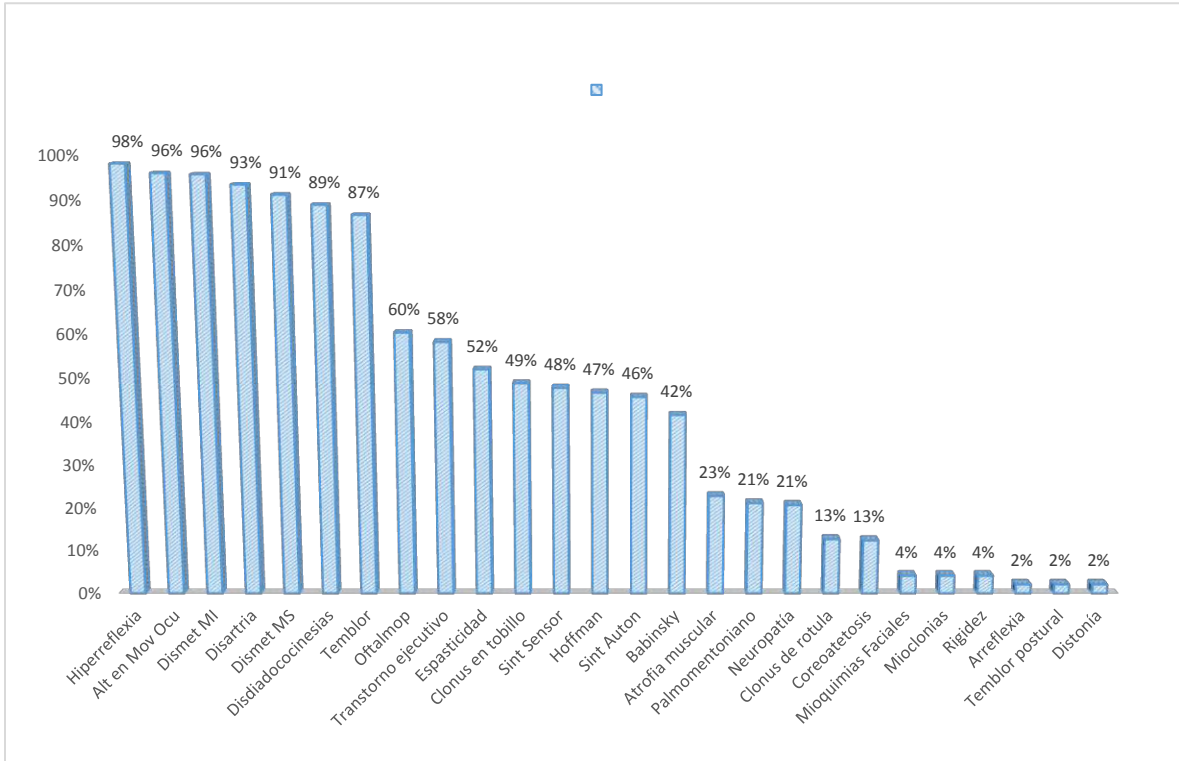


FIGURA 14. Frecuencia de las características clínicas encontradas en los pacientes con SCA7

Cabe resaltar que los síntomas menos frecuentes se presentaron más comúnmente en pacientes con SARA e INAS elevados.

En cuanto a los resultados de la prueba de visión de colores de Ishihara, no se encontró un solo paciente que tuviera visión normal, lo que fortalece la idea de que todos los pacientes con SCA7 muestran una importante discapacidad visual. Es de resaltar, que la mayoría de los pacientes son incapaces de realizar la prueba debido a la pérdida considerable de su visión, sin embargo dentro de los pacientes que aún refieren capacidad visual, todos presentan ya sea la pérdida total de la visión a colores o en su defecto, pérdida parcial de esta capacidad (FIGURA 15).

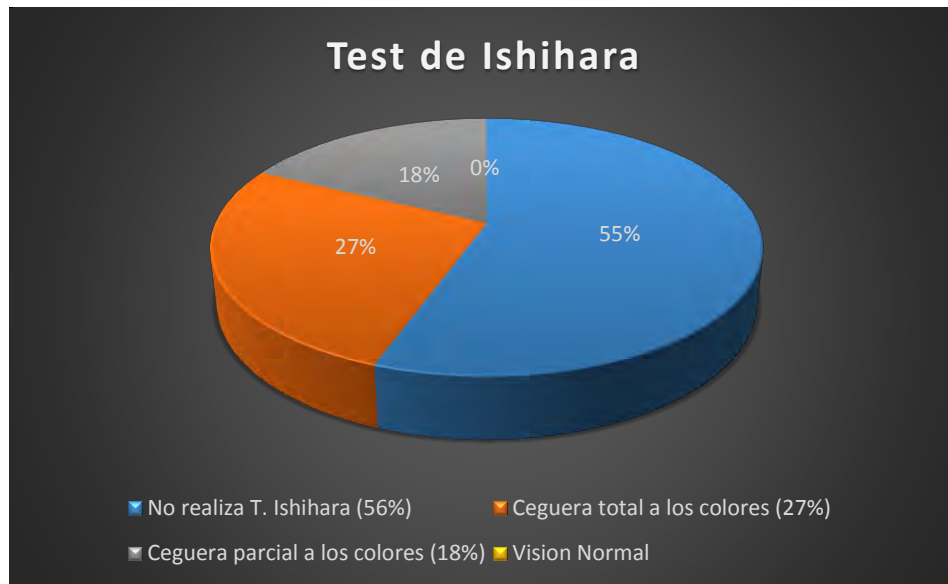


FIGURA 15. Porcentajes de los pacientes al aplicar el test de Ishihara. En color azul se observan los individuos incapaces de realizar la prueba, en color naranja los individuos con ceguera total a los colores y en color gris a los individuos con ceguera parcial a colores

7.3.2 SEVERIDAD

Se evaluaron los pacientes conforme a las etapas clínicas propuestas por Klogether (20), las cuales clasifican a los individuos en la etapa 1 (todo aquel paciente con la capacidad de marcha sin necesidad de ortesis), etapa 2 (pacientes que para realizar la marcha requieren uso de algún aditamento) y etapa 3 (pacientes postrados en cama o en sillas de ruedas). El porcentaje de los pacientes en cada una de las etapas se muestra en la tabla 5.

Posteriormente, al evaluar las características cerebelares y extracerebelares a través de las escalas SARA e INAS respectivamente, se puede observar que correlacionan claramente con la severidad determinada por las etapas de Klogether. De manera coherente al aplicar SARA se encuentran un promedio de 9.5 en la primera etapa, mucho menor que para el resto de las etapas, situación que se repite con la INAS. En los pacientes clasificados en la etapa 2, donde el promedio de los resultados de la escala SARA (24.1) fue mayor que la fase 1 y menor que para la fase 3, y de igual manera sucede para INAS. En la etapa 3 se muestra que ambas escalas presentan un promedio

significativamente mayor que en etapas previas (20). En la tabla 5 se muestra la distribución para cada etapa así como el promedio para SARA y para INAS.

Al establecer una correlación entre la etapa en la que se encuentra con la escala SARA se encuentra una $R^2=0.91$, en la figura 16^a se observa claramente dicha correlación. Por otro lado, en la FIGURA 16B se muestra el valor para INAS contra el número de pacientes que obtuvieron ese resultado, separados por las etapas sugeridas por Kloghether, observándose una tendencia similar, especialmente con la etapa 1.

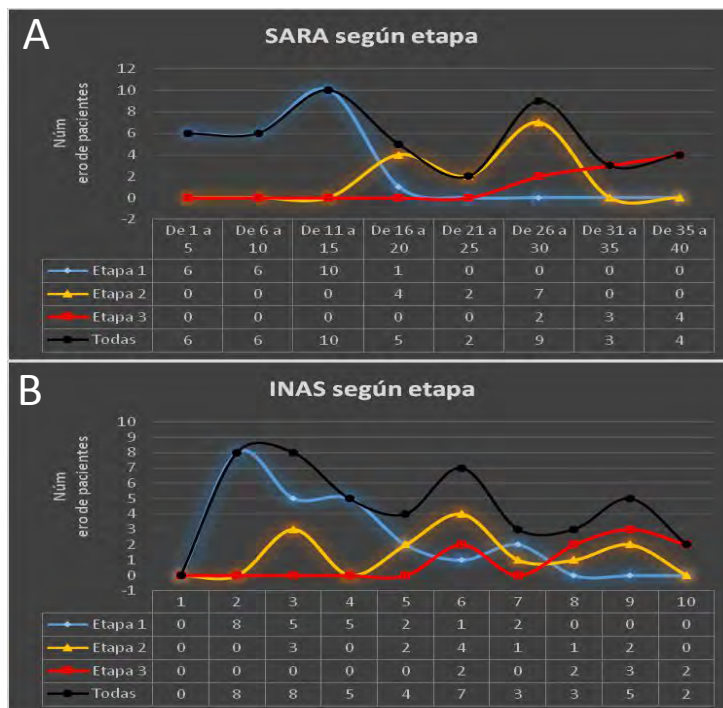


FIGURA 16. Comportamiento de las escalas SARA e INAS con respecto a la etapa de severidad de Kogletcher. A. En el eje X se encuentran las puntuaciones posibles para SARA, y en el eje de las Y se representa el número de pacientes que obtuvieron dicho score. En la tabla bajo la gráfica, la escala de eje de la X señala los valores posibles de SARA contra el número de individuos que obtuvo dicha puntuación separados por Etapas. **B.** Se representa la misma correlación tomando en cuenta las puntuaciones para INAS.

TABLA 5. Características de las muestra en cuanto a la severidad de la sintomatología

	Porcentaje	Promedio SARA (\pm)	Promedio INAS (\pm)
Etapa 1	51.1%	9.5 (4.2)	3.52 (1.5)
Etapa 2	28.9%	24.1 (4.8)	5.84 (2.1)
Etapa 3	20.0%	33.9 (3.7)	8.3 (1.5)

7.3.3 CORRELACIÓN DE SÍNTOMAS CEREBELOSOS Y NO CEREBELOSOS

Se realizó una correlación entre INAS y SARA, donde encontramos una tendencia a mayor puntaje de SARA con mayor puntaje de INAS: En la figura 17 se muestra la correlación entre INAS y SARA, donde se encontró una $R^2= 0.74$. Lo que muestra que las características clínicas tanto cerebelosas como no cerebelosas evolucionan de manera similar con respecto a la severidad de la enfermedad.

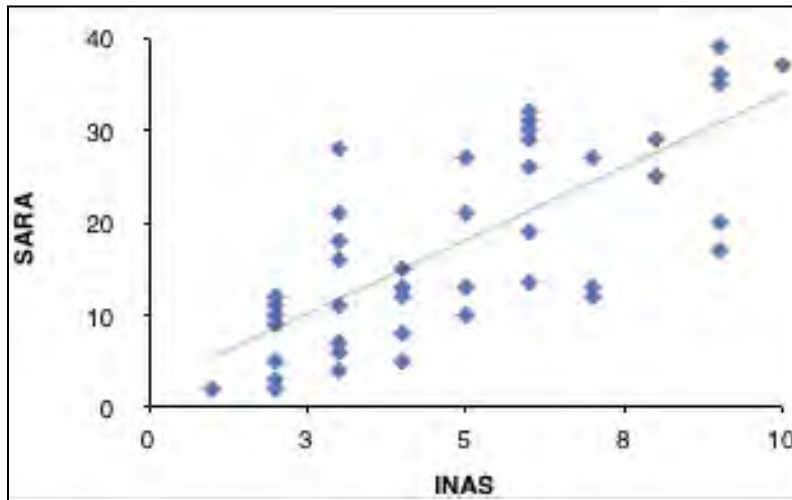


FIGURA 17.Gráfica de dispersión comparativa de la escala SARA contra la escala INAS

7.3.4 EDAD DE INICIO Y GENOTIPO

Al realizar una correlación entre el número de repetidos y la edad de inicio se observa una relación lineal positiva ($R^2=0.78$) (FIGURA 18). De la misma manera, al correlacionar por separado la edad de inicio de síntomas visuales y motores se encuentra una $R^2=0.82$ y 0.81 , respectivamente (FIGURA 18). La primera manifestación clínica referida fue la ataxia en el 45.45% de los pacientes, mientras que la pérdida visual se presentó como el primer síntoma en el 41.81%, los pacientes restantes refirieron el inicio de síntomas motores y visuales al mismo tiempo (14.54%). A pesar de que existe una variabilidad clínica en los pacientes con SCA7, se observó una gran correlación entre el número de repetidos CAG y el síntoma inicial de la enfermedad, los pacientes que presentaron un número de repetidos CAG en promedio de 41.28 ± 3.43 el primer síntoma presentado fue el motor, sin embargo los pacientes que presentaron un número de repetidos de 51.30 ± 7.38 el primer síntoma mostrado fue el visual. Como se puede ver es muy clara esta correlación conforme a los repetidos CAG en el gen de *ATXN7*.

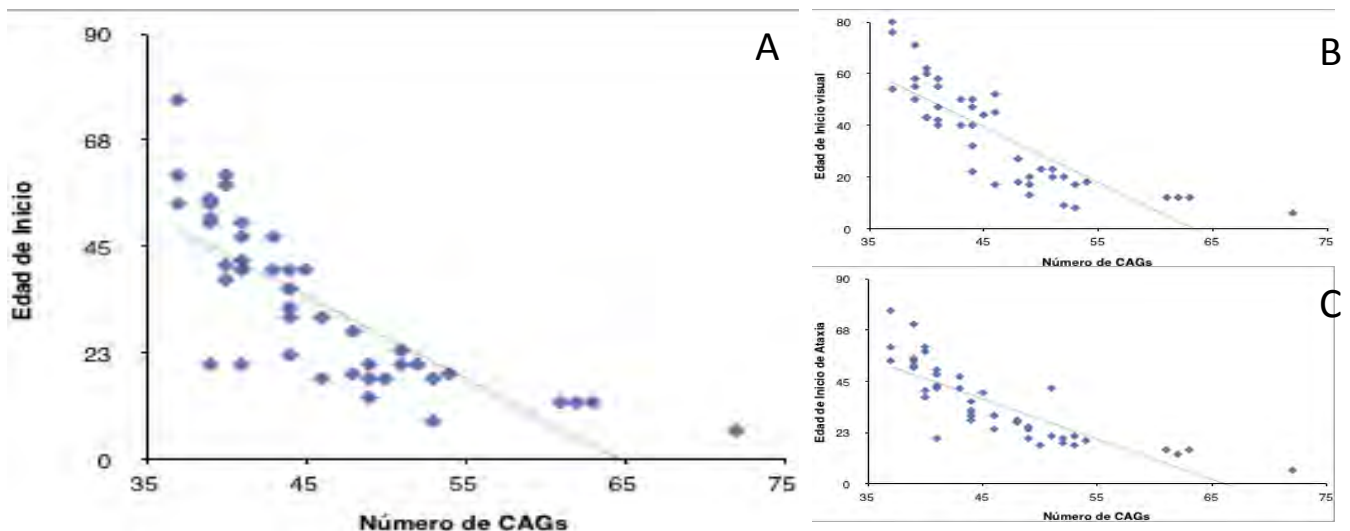


FIGURA 18. Correlación entre la edad de inicio y el número de repetidos CAG en el gen *ATXN7*. A. Gráfica de dispersión de la edad del primer síntoma contra el número de repetidos B. Edad de inicio de síntomas visuales contra número de repetidos C. Edad de inicio de síntomas de la ataxia contra número de repetidos

7.4 TRANSMISIÓN DE LAS MUTACIONES DINÁMICAS

7.4.1 TRANSMISIONES

Al analizar 41 transmisiones intergeneracionales se obtuvieron los datos mostrados en figura 19, donde es muy evidente que durante la transmisión en el 90% de los casos los alelos mutados variaron en el número de repetidos y solo en el 5% se transmitieron sin cambios. Desde luego es importante señalar que existe una mayor tendencia a expandir el alelo transmitido (FIGURA 19A). Al analizar las expansiones, de un total de 35, lo más frecuente fueron las expansiones menores a 5 repetidos y las mayores a 20 solo se presentaron en el 5.71% de los casos, la información se muestra en la FIGURA 19B.

7.4.2 TRANSMISIONES SEGÚN EL SEXO DEL PROGENITOR

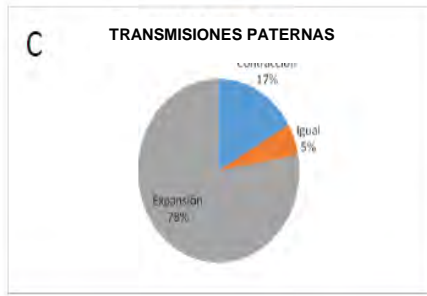
Al separar los datos según el progenitor que transmite el alelo expandido se encuentran datos distintos, en los varones la expansión representó el 77.8% de los casos, y la contracción el 3.3%, y la transmisión sin cambios se presentó en el 5.56%, es decir el alelo cambio de tamaño en el 94.4%, en la figura 19C de dichos resultados. Al analizar únicamente las expansiones origen paterno no se encuentra un patrón de distribución específico, es decir las expansiones son muy variables en su rango y no existe una tendencia marcada, ya que para expansiones menores a 5, de 6 a 10 y de 10 a 20 se presentaron en un rango similar, se muestran los datos en FIGURA 19D.

En cuanto a las transmisiones maternas encontramos una evidente tendencia a aumentar de tamaño en un 91.3% de los casos, y la contracción solo se dio en un caso, FIGURA 19E. Las expansiones transmitidas por las madres se dividieron según el número de repetidos CAG que aumento intergeneracionalmente, fue muy evidente la tendencia a tener expansiones menor de 5 repetidos en 61.9%, en contraste con la ausencia de expansiones mayores a 20 y de un solo caso para expansiones que van desde 11 a 20 repetidos de los casos los datos obtenidos se muestran en la FIGURA 19F.

Al realiza la prueba de X^2 para comparar los resultados de los cambios y expansiones presentadas entre sexo no se encontró diferencia estadísticas por medio de esta prueba ($X^2=0.4$), sin embargo al aplicar esta misma prueba para valorar el tamaño de la expansión comparando el diferente sexo de los padres se encontró una diferencia estadística con una X^2 de $=0.01$. Sin embargo al realizar X^2 para cada variable de manera independiente encontramos que existe una diferencia significativa para las expansiones de 1 a 5 de 11 a 20 y de 21 a 40 repetidos con un valor menor a $.001$ en todos los casos, sin embargo para las transmisiones de 6 a 10 repetidos no existe diferencia significativa con un valor de p de 0.61 .



Total	Cantidad	Porcentaje
Total	41	
Contracción	4	9,76%
Igual	2	4,88%
Expansión	35	85,37%



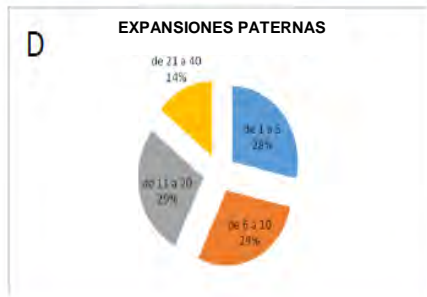
Total	Cantidad	Porcentaje
Total	18	
Contracción	3	16,67%
Igual	1	5,56%
Expansión	14	77,78%



Total	Cantidad	Porcentaje
Total	23	100.00%
Contracción	1	4.35%
Igual	1	4.35%
Expansión	21	91.30%



Total	Cantidad	Porcentaje
Total	35	
de 1 a 5	17	48,57%
de 6 a 10	11	31,43%
de 11 a 20	5	14,29%
de 21 a 40	2	5,71%



Total	Cantidad	Porcentaje
Total	14	
de 1 a 5	4	28,57%
de 6 a 10	4	28,57%
de 11 a 20	4	28,57%
de 21 a 40	2	14,29%



Total	Cantidad	Porcentaje
Total	21	
de 1 a 5	13	61.90%
de 6 a 10	7	33.33%
de 11 a 20	1	4.76%
de 21 a 40	0	0.00%

FIGURA 19. Distribución de las transmisiones y expansiones. **A.** Características de los cambios intergeneracionales sin considerar el sexo del progenitor **B.** Características de las expansiones intergeneracionales sin considerar el sexo del progenitor **C.** Características de las transmisiones paternas **D.** Características de las expansiones paternas **E.** Características de las transmisiones maternas **F.** Características de las expansiones maternas

8. DISCUSIÓN

La SCA7 es una enfermedad neurodegenerativa considerada dentro de los 5 tipos de SCAs más comunes a nivel mundial, sin embargo conforme a las estimaciones de su prevalencia ($<1/100000$) (MOSELEY, 1998; BENTON, 1998) se le ha considerado como una patología poco común en el mundo (BIRD 2012). Debido al bajo número de pacientes, actualmente existe información limitada con respecto a la caracterización clínica de SCA7, la relación entre la severidad de la enfermedad y su progresión, edad de inicio y el tamaño de la mutación (HORTON, 2013). Además, no se han reportado estudios que consideren múltiples grupos familiares con un origen poblacional en común, por lo que aún no ha podido ser comprendido el efecto de la transmisión parental de manera general. Ante este escenario, recientemente Magaña et al., determinaron en la región central de Estado de Veracruz la serie de casos de SCA7 más grande reportada en la literatura, además se demostró la presencia de un origen común de las diferentes familias analizadas (MAGAÑA, 2013). En el presente trabajo, a partir de los pacientes sintomáticos y sus familiares de primer y segundo grado que contaban con la determinación del número de repetidos CAG en el gen de *ATXN7* a través de diagnóstico molecular, se realizó la construcción de genealogías; el análisis familiar fue sumamente importante ya que en un inicio dentro de la conjunción de los casos índice y casos positivos se tenían consideradas alrededor de 12 a 15 posibles grupos familiares, sin embargo al realizar múltiples entrevistas se lograron unir varias de ellas en una sola familia, considerando al final solamente 8 grupos familiares. La conformación de familias con SCA7 nos llevó a rastrear el origen patológico en aproximadamente 7 generaciones, lo cual estima que el origen de la patología se inició alrededor del siglo XIX. Como se observa en la figura 12 la familia denominada como "Familia 1" conformó al mayor número de pacientes, sin embargo en el resto de las familias no se logró encontrar la unión genealógica entre ellas mediante el interrogatorio. La determinación de extensos grupos familiares es una gran oportunidad para poder realizar correlaciones clínicas y moleculares en diversas generaciones considerando múltiples transmisiones, con lo que se puede entender el efecto de la mutación con el paso de una generación a otra, anteriormente el mayor acercamiento con respecto al comportamiento genético de esta patología se realizó conjuntando familias de múltiples orígenes (MICHALIK,2004), sin embargo hay que considerar el sesgo y la implicaciones que pueden estar afectadas por el background genético de cada población.

8.1 NÚMERO DE GENERACIONES Y ORIGEN DE LA MUTACIÓN

Los individuos de estudio son originarios de 4 comunidades (Xalapa, Tlaltetela, Cosautlán y Tuzamapan) que se encuentran en regiones de difícil acceso ya que geográficamente es un sitio inhóspito atravesado por una serie de barrancas pronunciadas que recorren varios kilómetros, por muchos años existieron muy pocas vías terrestres que conectaran las poblaciones entre sí, lo que provocó endogamia y en algunos casos consanguinidad, lo cual trajo como consecuencia el confinamiento de la enfermedad en dicha región, motivo por el cual no había sido descrito como un problema de salud pública para la localidad y para el país. La alta frecuencia de esta patología en esta región específica del país fue originada por un efecto fundador como se demostró recientemente a través del uso de diferentes marcadores genéticos ligados a la mutación de SCA7 (MAGAÑA 2013), sin embargo el origen de la mutación no se conocía con exactitud. Como se mencionó anteriormente, conforme al estudio de las genealogías, los primeros portadores se localizan temporalmente a finales de 1800, donde se tiene registro de varias migraciones de origen Francés en esta región (DEMARD, 1995), por lo que el estudio de las genealogías fue fundamental para determinar la temporalidad de la mutación y llevar a la identificación de que esta mutación se originó por una migración Europea. Mediante la genotipificación de 17 marcadores de cromosoma Y, el grupo de Magaña et al., determinó que los haplogrupos coinciden con individuos de origen Vasco-Francés y/o Vasco-Español (MAGAÑA, 2013).

La construcción de los árboles nos llevó a determinar la presencia del posible efecto fundador y a descartar que el efecto de la mutación se había originado por un efecto de consanguinidad. No obstante, en cuanto a la consanguinidad, se han encontrado casos de núcleos familiares donde ambos padres se encuentran en riesgo de portar la enfermedad, y en una familia se confirmó la presencia de estado presintomático de ambos conyugues, lo que podría provocar la presencia de homocigotos para el alelo expandido con un 25% de riesgo por embarazo, al realizar la identificación de la expansión anormal del trinucleótido CAG se confirmó que los tres hijos de la pareja presentan un alelo con la mutación, pero no se encontró ningún caso de homocigotos en la progenie de esta pareja.

Teóricamente, esta pareja cuenta con un riesgo por embarazo del 25% de tener un producto homocigoto, tanto para alelo expandido como normal, y un 50% de heterocigoto, riesgo que se traduce 25% de probabilidad de tener productos sanos, sin embargo resulta imposible determinar si los productos homocigotos para la expansión son compatibles con la vida o presentan un cuadro similar o más severo que los heterocigotos, la imposibilidad de establecer este riesgo en esta situación es debida a la falta de reportes de estados homocigotos para la SCA7.

Con lo que respecta a estados homocigotos de enfermedades poliglutamínicas se ha encontrado que en SCA2 y en enfermedad de Huntington el ser homocigotos provoca un leve aumento en la severidad de la enfermedad y una edad de inicio ligeramente menor, esto debido al efecto de la mutación que es una ganancia de función (Ragothaman 2008), sin embargo este panorama no puede ser traspulado a SCA7 con seguridad.

8.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS EN LOS PACIENTES CON SCA7 DE LA POBLACIÓN MEXICANA

De los 48 pacientes estudiados, el 50% corresponden a cada sexo, situación que es compatible con la falta de predisposición por género para la enfermedad, es decir en nuestra serie no existe predisposición por género para presentar la enfermedad. En cuanto a la edad de los pacientes analizados al momento de realizar el estudio, se encontró un amplio rango que va desde los 11 años hasta los 89, con una media en la quinta década de la vida, y un desviación estándar muy amplia, situación que corrobora el amplio espectro fenotípico de la enfermedad y la gran amplitud de la edad de inicio, lo que coincide a los datos obtenidos en otras poblaciones (JONASSON,2000; BRYER, 2003).

La heterogeneidad clínica y genética en SCA7 se presenta tanto intra como inter familiarmente, situación que ha sido explicada por la correlación con el número de repetidos y la edad de inicio, además de la inestabilidad meiótica que conlleva una importante tendencia de expansiones intergeneracionales, que al igual que en otras enfermedades por expansiones de poliglutamina, las variaciones mínimas en el número de tripletes representa una amplia variación del cuadro, a diferencia de las patologías por expansiones en regiones no codificantes (ORR,2007).

El 100% de los pacientes presentaron ataxia de la marcha, y de manera muy frecuente se encontraron características propias de síndrome atáxico, todas estas con una frecuencia mayor al 87%, y entre las que se incluyen: alteraciones en movimientos oculares, disimetrías de miembros inferiores, disartria, disimetría en miembros superiores, disdiadococinesias y temblor (en orden de frecuencia), sin embargo el síntoma más común después de la ataxia de la marcha fue la hiperreflexia, presente en el 98% de los pacientes, siendo este el síntomas no cerebeloso y no visual más frecuente e incluso con mayor presencia que la mayoría de los síntomas cerebelosos específicos, por lo cual puede ser sugerido como uno de los síntomas iniciales de esta enfermedad. La hiperreflexia es un dato de afectación en la vía piramidal, al igual que signos patológico como Babinsky y Hoffman, y espasticidad, sin embargo de todos este es el más frecuente, presente en casi todos los pacientes (98%), lo cual puede significar una afectación gradual de la vía mencionada cuyo primer síntoma es la hiperreflexia, cabe resaltar que la hiperreflexia es común encontrarla en personas sanas y que no tiene relevancia clínica si no se encuentra asociada a otros signos de afectación piramidal o neurológico.

Entre los síntomas comunes se encuentra, temblor, oftalmoplejía, trastorno ejecutivo, espasticidad, clonus en tobillo, síntomas sensoriales, signo de Hoffman, síntomas autonómicos y respuesta extensora plantar, presentes en el 40 al 60% de los pacientes. Estos abarcan alteraciones extracerebelosas exclusivamente que involucran a la vía piramidal (espasticidad, clonus en tobillo, signo de Hoffman y Babinsky) y al sistema nervioso periférico.

Entre las alteraciones poco frecuentes se encuentran aquellas como movimientos anormales (coreoatetosis, mioquimias faciales, mioclonus y distonía), afectación extrapiramidal (temblor postural y rigidez), y daño neuropático tardío (atrofia muscular, arreflexia, y neuropatía evidente) además de presencia de reflejo palmomentoniano en 21% y clonus de rotula en un 13%. La baja prevalencia de estas características puede ser debida a que son secundarias a una mayor afectación tanto en severidad como más regiones del sistema nervioso.

Anteriormente, David et al, reportaron una caracterización general de los aspectos clínicos en pacientes con SCA7 (DAVID, 1998), dicho reporte conjuntó un gran número de casos (71 en total) de diversas regiones del mundo, al comparar la caracterización general de SCA7 que realizaron con nuestros resultados, se encontró similitud para la presencia de la ataxia de la marcha, disartria, alteración en los movimientos oculares, oftalmoplejía,

decremento en la percepción de vibración, reflejo extensor plantar, alteración en el control de esfínteres, espasticidad y atrofia muscular en miembros pélvicos. Sin embargo en el caso de la hiperreflexia se presentó como un signo de mayor frecuencia en nuestra población (20% superior a lo anteriormente descrito), en contraparte con respecto a movimientos anormales como mioquímias faciales y temblor postural el porcentaje se encuentra muy por debajo a lo reportado (Tabla 6). Se debe considerar que a pesar de que la muestra reportada por David et al., es mayor que en nuestro estudio los orígenes étnicos son diversos, ya que incluyen personas del norte de África, Francia e Israel, por lo que las diferencias pueden ser debidas a variaciones étnicas y/o estocásticas.

Por otro lado, recientemente un estudio del año 2013 (HORTON 2013), describe a 13 pacientes de origen estadounidense, en quienes encontraron los signos de afectación cerebelosa (ataxia, disartria, dismetría y disrítmia), así como alteraciones oculomotores en general e hiperreflexia presentes en el 100 de los casos, situación similar en nuestra muestra donde estos mismos presentan un porcentaje de presentación de cerca del 100%, sin embargo el signo de Hoffman se encuentra presente en 90% de los casos en aquella muestra, por el contrario en nuestra muestra tan solo representa el 47% de los casos (Tabla 6). Con respecto a síntomas presentes en menor frecuencia se encuentra concordancia para la presencia de signo de Babinsky y alteraciones sensoriales. Las mioquímias faciales solo se presentaron en un 30%, considerablemente mayor al 4% obtenido en nuestro grupo de pacientes. En este caso la posible explicación de esta variación no solo es la diferencia étnica de las poblaciones sino que el número tan restringido de casos examinados puede provocar un sesgo considerable en el análisis de los datos, además que los individuos afectados no presentan tanta diversidad entre la edad de inicio y la severidad de la patología (TABLA 6).

TABLA 6. Tabla de porcentajes de signos encontrados y su comparativa con respecto a estudios previos, el número entre paréntesis representa la n usada en cada estudio

	David (71)	Horton (13)	Presente estudio (48)
Ataxia de la marcha	100%	100%	100%
Ataxia de las extremidades	95%	100%	97%
Disartria	98%	100%	93%
Alteraciones en movimientos oculares	88%	100% (incluye oftalmoplejía)	96%
Hiperreflexia	78%	100%	98%
Alteraciones sensitivas	62%	46.2%	48%
Oftalmoplejía	53%	---	60%
Signo de Hoffman	---	90%	47%
Signo de Babinsky	53%	58.3	42%
Alteraciones de control de esfínteres	50%	---	46%
Espasticidad	41%	---	52%
Atrofia muscular	25%	---	22.92
Temblor postural	19%	---	2%
Mioquímias faciales	16%	30.7%	4%

Considerando la discapacidad visual, al analizar el Test de Ishihara se pudo observar como la mayoría de los pacientes sintomáticos no logran realizar el test debido a las dificultades visuales propias de la enfermedad, sin embargo en quienes pudieron realizar la prueba fue más frecuente la ceguera total a los colores que la ceguera parcial de manera significativa, y la visión normal a los colores no se encontró en ninguno de los pacientes, lo que sugiere que los síntomas visuales que involucran la discriminación de colores podrían anteceder a otros incluso a los síntomas cerebelosos.

8.3 CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DE SCA7

Para la determinación de las expansiones de CAG en el gen *ATXN7* el diagnóstico molecular se basó en un análisis a través de electroforesis capilar, dicha técnica es una herramienta diagnóstica que ha sustituido a otras técnicas como los corrimientos electroforéticos en geles de agarosa o poliacrilamida, así como al southern blot debido a su sensibilidad, especificidad, a su bajo grado de error (≈ 0.5 nucleótidos), así como a la factibilidad de utilizarlo como un método diagnóstico de rutina (MAGAÑA, 2009). Factores como el diámetro del capilar, el alto potencial eléctrico, la regulación de la temperatura y el marcaje del material genético con una molécula fluorescente, dan como resultado una separación de nucleótidos muy específica, evitando la difusión de una banda y con ello una exactitud en la determinación de nucleótidos, lo que permite en el caso de análisis de fragmentos poder realizar un diagnóstico con alta precisión para determinar de manera exacta el número de repetidos. En la muestra analizada, se encontraron alelos con penetrancia completa, abarcando desde el alelo más pequeño en esta categoría, que es de 37 repetidos hasta 72. Este rango no es tan amplio en comparación con otras enfermedades por repetidos cuyas variaciones pueden abarcar hasta cientos, sin embargo estas ligeras variaciones provocan la presencia de formas clínicas muy diferentes, es decir la diferencia en unos cuantos repetidos puede convertirse décadas con respecto a la edad de inicio y en un pronóstico que puede ir desde muerte temprana (72 repetidos) hasta que no altere la esperanza de vida (37 repetidos).

Es evidente el fenómeno de anticipación, los individuos con un mayor número de repetidos presentaron un inicio de la enfermedad más temprano y mostraron la mayor gravedad de la patología. Esto puede observarse de manera general al correlacionar el número de repetidos CAG en el gen *ATXN7* y la edad de inicio de los pacientes, donde se encontró una correlación negativa (R^2 de -0.78), indicando la relevancia del tamaño del alelo expandido para el inicio de la patología. Estos valores son similares al realizar un meta-análisis de múltiples reportes y series de la literatura (MICHALIK 2004), donde se observa una R^2 de 0.64 . De manera particular, uno de los casos más representativos fue la transmisión de padre a hija con una expansión de 32 repetidos, provocando así un alelo de 72, esta paciente presenta clínicamente 5 años de evolución sin embargo ha alcanzado un valor de SARA de 39, lo que significa el mayor estado de gravedad con respecto a las manifestaciones cerebelosas, siendo este el más alto además de presentar temblor postural y coreoatetosis, siendo ella el único caso con temblor postural. Con lo

que respecta a síntomas de afectación piramidal solo se encuentra presente Babinsky, situación que puede ser debida a la severa afectación periférica que presentaba la paciente y no a la poca afectación piramidal, ya que presenta atrofia muscular y alteraciones sensitivas de manera significativa.

La edad de inicio media fue de 43 años, sin embargo fue el valor con un rango más amplio, ya que se extiende desde los 6 años hasta los 76, con una media en la cuarta década de la vida, sin embargo al separar los síntomas visuales de los síntomas atáxicos, encontramos que los rangos para edad de inicio de estos síntomas es muy similar, sin embargo al comparar entre el síntoma inicial encontramos que en los alelos con un menor número de repetidos, el síntoma inicial suele ser ataxia más comúnmente, y cuando el alelo es mayor el síntoma debut es la alteración en la vista, situación similar a lo reportado previamente (GIUNTI 1999). Encontramos un promedio del número de repetidos de 47.3 (D.E. 4.75) para aquellos que refieren que la primera sintomatología fue visual y de 42.4 para aquellos que el síntoma inicial fue atáxico, se omitieron los alelos mayores a 60, debido a la corta duración de la enfermedad. Ningún paciente refirió haber comenzado con sintomatología neurológica distinta que pueda ser atribuida a SCA7. El tiempo medio de evolución de síntomas visuales (9.95) y síntomas motores (11.1) fue muy similar, sin embargo el rango fue más amplio para los síntomas motores. Esta diferencia fue descrita previamente (GIUNTI 1999), quienes encontraron que a partir de 49 repetidos un síntoma extracerebeloso suelen ser el inicial, casi en todos los casos degeneración macular, y en menos de 49 tienden a iniciar con síndrome cerebeloso puro. Tomando esto como antecedente, nosotros encontramos que después de 51 repetidos el síntoma inicial suele ser el deterioro de la vista o iniciar conjuntamente con la ataxia, a partir de este punto no encontramos pacientes cuyo primer síntoma sea ataxia pura. Cabe resaltar que al interrogar sobre la edad de inicio suelen ser mucho más evidentes para la familia como para el paciente la sintomatología motora que los síntomas visuales, tomando en cuenta que se inicia con un deterioro para la percepción de los colores, la cual comúnmente pasa desapercibida hasta que el deterioro retiniano afectan la agudeza visual de manera significativa, por lo tanto puede existir un sesgo en el valor correcto de la edad de inicio de síntomas visuales. La razón de este fenómeno puede ser atribuida a que posiblemente los mecanismos patogénicos a nivel de retina se exacerben en presencia de alelos más grandes, se ha observado que las expansiones afectan al complejo STAGA en la retina (McCULLOUGH, 2010; CHEN, 2004), modificando los niveles de expresión de genes

importantes a nivel de fotorreceptores, se sugiere que a mayor número de repetidos CTG el daño tóxico se incrementa en este tipo de tejido.

8.4 SEVERIDAD DE LA PATOLOGÍA: ESTRATEGIAS PARA SU EVALUACIÓN

Una de las causas de heterogeneidad clínica es el tiempo de evolución, ya que conforme progresa la enfermedad se agregan datos sintomatológicos y su evolución puede ser muy variable y relativamente con cambios evolutivos lentos, por lo que es necesario tener herramientas de evaluación clínica que nos den una perspectiva de la situación sintomatológica tanto a nivel cerebeloso como extracerebeloso, lo cual será importante para la evaluación de las características clínicas de la patología, así como evaluar la progresión de la enfermedad, evaluar potenciales tratamientos o biomarcadores. Para ello, por mucho tiempo se ha utilizado en diversas enfermedades neurodegenerativas la escala Klockgether, que es una clasificación funcional muy sencilla de las ataxias hereditarias (KLOCKGETHER 1997), la cual solo considera la marcha en 4 grandes grupos según el uso o no de ortesis o de confinamiento en cama, e incluye un cuarto grupo que represente a pacientes finados. La mayor parte de los paciente analizados en el presente trabajo corresponden a la etapa 1 (51.1%), es decir pueden realizar deambulacion de manera independiente, un 28.9% de los pacientes se clasificaron como etapa 2, los cuales requieren uso de ortesis o apoyo fuerte para la deambulacion, y para aquellos incapaces de realizar la deambulacion se encontraron alrededor de un 20%.

Sin embargo, esta escala solo nos da una perspectiva de la severidad de los pacientes, pero no puede ser utilizada para cuantificar los datos de severidad de manera específica. Por lo tanto, recurrimos al uso de algunas escalas que han sido utilizadas en algunos tipos de ataxias, pero que hasta el momento no han sido utilizadas para la evaluación semi-cuantitativa de los síntomas en pacientes con SCA7. La escala SARA que es utilizada para evaluar características cerebelosas (ISHIRO 2008) se utilizó para determinar de manera semicuantitativa el grado de afección de cada paciente, para ello se realizó un comparativo con la escala Klockgether, la cual correlacionó de manera congruente, con lo que se determinó su posible utilidad en el estudio de SCA7.

El promedio SARA para pacientes en etapa 1 fue de 9.5 (de 40 posible) es decir un valor bajo en comparación con aquellos en etapa 3 con un promedio de 33.9. Al realizar una

correlación de Pearson entre la etapa clínica contra SARA se aprecia una muy significativa correlación con una R^2 de 0.91, lo cual significa que la afectación en el cerebelo abarca todas las áreas reguladas por este de igual manera.

Por otro lado, al ser una ataxia que no solo presenta afecciones a nivel cerebeloso, se decidió utilizar la escala INAS, la cual evalúa las características extracerebelosas de un paciente (SAUTE 2012). Al correlacionar la escala Klockgether con la escala INAS se encuentra una tendencia similar, ya que el promedio para pacientes en etapa 1 es de 3.52 y para etapa 3 es de 8.3 y nos da un R^2 de 0.74.

Ahora bien, con estos datos correlacionamos tanto SARA con INAS, para determinar si la afectación se desarrolla de manera proporcional tanto a nivel cerebeloso y extracerebeloso, encontrando una relación directamente proporcional (R^2 de 0.74), por lo tanto podemos concluir que la discapacidad progresa de manera similar a nivel cerebeloso y extracerebeloso, además de que ambas escalas pueden ser utilizadas para determinar la severidad de la enfermedad y por consiguiente evaluar la evolución de la misma de una manera semi-cuantitativa. Estos datos son de gran relevancia ya que con este trabajo se demuestra la utilidad de estas escalas para evaluar esta patología, lo que será de gran importancia en el seguimiento clínico de los pacientes. Cabe mencionar que estas escalas se han utilizado de manera exitosa para otras patologías (ISHIRO 2008), pero que nunca habían sido utilizadas para SCA7.

8.5 TRANSMISIÓN PARENTAL DE LA ENFERMEDAD

De las 41 transmisiones analizadas solo el 5% se mantuvo estable intergeneracionalmente, el 95% cambió con mucha más frecuencia hacia expansión (85%) en comparación con la contracción. De las 35 expansiones encontradas cerca de la mitad corresponden a expansiones pequeñas (menores de 5 repetidos) y en menor porcentaje conforme aumenta el número de CAG expandidos.

Sin embargo, la situación cambia al analizar de manera independiente el género del progenitor, en las transmisiones maternas se encuentra una mayor tendencia a que la variación sea hacia la expansión, en comparación con las paternas, a pesar de que no hubo diferencia estadística. Las expansiones maternas pequeñas (menores a 5) representan el 62% de dichas transmisiones, mientras que las intermedias (6 a 10)

representaron el 33.3% de los casos y las moderadamente grandes (11 a 20) se encontraron solo en 4.8%. Es decir existe una tendencia a que durante las transmisiones maternas se presente una expansión pequeña, panorama que no comparten los varones, ya que en el caso de transmisiones paternas no existe un patrón claro ni una tendencia específica hacia el tamaño de la expansión intergeneracional, lo que significa que en los varones la inestabilidad es más grande y considerable no solo provocando expansiones grandes o muy grandes (más de 40) sino que también es más probable encontrar contracción que en las transmisiones maternas. Este panorama había sido descrito en función a que existe un mayor riesgo de tener expansiones más grandes en alelos de origen paterno (MICHALIK 2004), sin embargo la mayor tendencia a la contracción debe ser evaluada más afondo para poder concluir algo al respecto.

9. CONCLUSIONES

- La hiperreflexia es más frecuente en nuestra serie que en otros grupos étnicos
- Existe una menor frecuencia de movimientos anormales y temblor postural
- Este es el primer trabajo donde se usa el test de Ishihara para demostrar las alteraciones tempranas visuales, el cual es un método muy simple y sencillo que no requiere la invasión ni incomodidad en el paciente que nos muestra alteraciones visuales compatibles con SCA7 desde etapas sintomáticas muy tempranas de inicio de la sintomatología, en nuestra serie en todos los casos se diagnosticó alteración en la percepción de colores. Por lo que sugerimos que el Test de Ishihara puede ser una valiosa herramienta para fines clínicos en el diagnóstico de las ataxias hereditarias, sugiriéndonos de manera importante la presencia de una ADCA tipo 2 en pacientes que no han logrado notar disminución significativa en la agudeza visual y por lo tanto orienta a la elección de pruebas moleculares de manera temprana.
- Con los datos obtenidos podemos observar que los síntomas motores, visuales y extracerebelosos son progresivos y su inicio puede sobrelaparse, es decir, la hiperreflexia, la ataxia de la marcha y la afectación de la percepción colores (se considera que los pacientes incapaces de realizar la prueba pasaron previamente por esta alteración) son los síntomas más frecuentes, y por lo tanto quizás sean los síntomas iniciales en nuestra población.
- Este reporte es concluyente positivamente para la premisa de que existe una mayor inestabilidad durante las transmisiones paternas que maternas, vista de forma que las paternas no existía una tendencia hacia un tamaño de las expansiones y el riesgo de expansión o contracción cambia según el género del progenitor.

- En cuanto a la relación genotipo fenotipo se encuentra que el tamaño del alelo es el principal modificador de la edad de inicio de la enfermedad, similar a lo reportado, sin embargo nuestro valor de correlación es mayor al reportado por MICHALIK en 2004.
- SARA es una escala que no ha sido validada para SCA7, en reportes previos no queda claro si ha sido o no usada, sin embargo no ha sido validada para tales fines. Nuestros resultados sugieren que SARA correlaciona con la progresión de la enfermedad y por lo tanto puede ser una herramienta útil para determinar la severidad y la progresión de esta ataxia.
- El uso de la escala INAS representa la primera vez que se usa esta escala para cuantificar el daño extracerebeloso en SCA7 y encontramos una fuerte correlación entre SARA, e INAS, lo que representa que los síntomas cerebelosos y extracerebelosos suelen ser progresivos con una evolución paralela, lo cual nos sugiere que la escala INAS es una manera indirecta de medir la severidad de la enfermedad y que es capaz de medir el deterioro neurológico no cerebeloso y la progresión de este.

• 10. PERSPECTIVAS

Actualmente las perspectivas del grupo de trabajo se enfocan en la investigación de:

- Pacientes presintomáticos, en busca de encontrar de manera temprana cualquier afectación encontrada por exploración o por el Test de Ishihara, además de estudios paraclínicos, en busca de hallazgos que nos permitan caracterizar mejor la enfermedad aun en etapas tempranas, en las que suele ser muy difícil establecer un diagnóstico de certeza.
- Además de esto se debe iniciar proyectos que incluyan el diagnóstico prenatal con la finalidad de evitar nuevos casos en la comunidad.
- Evaluar terapéuticas usando las escalas mencionadas para determinar si existe o no efecto sobre la enfermedad.
- Realizar la validación tanto de SARA como de INAS en esta patología

11. Anexos

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INR

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a _____ de _____ de 20 _____

A Quién Corresponda:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que he dado mi consentimiento en forma libre, voluntaria y sin presiones para participar en el proyecto de investigación **‘Estandarización de un Diagnóstico Molecular eficaz y su correlación con la edad de inicio, transmisión y génesis de las Ataxias Espinocerebelares tipo 1, 2, 3, 6, 7 Y 10 en la población Mexicana’** a cargo del Dr. EN C. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE, que se realizará en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación, con registro definitivo 15/12.

He sido informado que el estudio consiste en la implementación de un mejor método diagnóstico de las ataxias cerebelares, analizando las alteraciones de los factores hereditarios que producen esta enfermedad. Esto se realiza tomando una muestra de sangre de la vena del brazo para obtener una muestra de mi material hereditario (DNA), existiendo una mínima posibilidad de que se forme un moretón.

Tengo el entendimiento que de este estudio se obtendrá como beneficio el desarrollo de mejores formas de diagnosticar la enfermedad y para conocerla mejor, así como para establecer de manera más adecuada el riesgo de transmisión a la descendencia y distinguir entre esta enfermedad y otras enfermedades hereditarias similares.

Es de mi conocimiento que este estudio no tiene ningún costo para mí. También se me explicó que es posible que se guarde una parte del material hereditario que se obtenga de la sangre, ya que posteriormente se podría estudiar otros factores que en este momento es imposible analizar y que la información obtenida será confidencial. Así mismo, se me ha explicado que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación y que estoy en libertad de negarme a participar en el estudio, sin que esto modifique la calidad de atención médica que reciba en el Instituto.

Finalmente doy mi consentimiento para que la información obtenida sea utilizada con fines específicamente de investigación por lo que el resultado no me será comunicado. En caso de ser mayor de edad podré pedir que se me informe el resultado del análisis molecular en forma directa bajo confidencialidad, previa terapia psicológica, si es así que yo lo decidiera.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

FIRMA DEL PACIENTE, PADRE O TUTOR: _____

MÉDICO SOLICITANTE: **DR. NORBERTO LEYVA GARCÍA**

FIRMA: _____

RESPONSABLE DEL PROYECTO: **DR. EN C. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE**

FIRMA: _____

INVESTIGADOR PARTICIPANTE: **DR. EN C. OSCAR HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

FIRMA: _____

Calzada México Xochimilco N° 289 Col. Arenal de Guadalupe
Del. Tlalpan D.F., C.P. 14389 Tel 59991000 ext. 14708-710

ANEXO 2.CUESTIONARIO CLÍNICO NEUROLÓGICO

I- Datos Generales

Nombre y Apellidos: _____ Código: _____

Provincia: _____ Municipio: _____ HC: _____

Área de Salud: _____ Fecha de la Encuesta: ____/____/____

II- Datos personales del enfermo:

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Sexo: Femenino Masculino Raza: _____

Edad actual: _____ Familia: _____ Generación: _____

Dirección particular: Calle: _____

% _____ y _____

No: _____ Apto: _____ Reparto: _____

Localidad: _____ CP: _____ Municipio: _____ Provincia: _____

Teléfono: _____ Estado Civil antes de enfermar: _____

después de enfermar: _____

Número de hijos: _____ Sanos: _____ Enfermos: _____

Número de hermanos: _____ Sanos: _____ Enfermos: _____

Años de vida sano: _____ Nivel Educativo: _____ Profesión: _____

Estado Laboral antes de enfermar: _____

después de enfermar: _____

Entrada salarial mensual: _____ Número de convivientes: _____

APP (afecciones asociadas): Sí No Especificar: _____

Tiene algún hijo/hermano en otra provincia: Sí No Especificar: _____

Tiene algún familiar en el extranjero: Sí No Especificar: _____

III- Datos de los descendientes sanos

Nombre y Apellidos	Edad	Sexo	# de hijos	Edad de los hijos	Test predictivos
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

IV- Datos de los hermanos sanos

Nombre y Apellidos	Edad	Sexo	# de hijos	Edad de los hijos	Test predictivos
1					
2					
3					
4					
5					
6					

V- Datos de los padres del enfermo

	Padre	Madre
Nombre y Apellidos		
Vivo		
Sano		
Enfermo		
Padecimiento		
Edad en que falleció		
Fecha en que falleció		
Causa de la Muerte		

VI- Fenotipo / Genotipo

1.- Síntoma Inicial	<input type="checkbox"/> Trastornos Visuales <input type="checkbox"/> Ataxia de la marcha <input type="checkbox"/> Adiadocosinesia <input type="checkbox"/> Disartria cerebelosa <input type="checkbox"/> Dismetrías <input type="checkbox"/> Otros:
2.- Síntomas y signos predominantes	<input type="checkbox"/> Trastornos Visuales <input type="checkbox"/> Facie de asombro <input type="checkbox"/> Ataxia de la marcha <input type="checkbox"/> Adiadocosinesia <input type="checkbox"/> Disartria cerebelosa <input type="checkbox"/> Dismetrías <input type="checkbox"/> Enlant. Mov oculares <input type="checkbox"/> hiperreflexia <input type="checkbox"/> Hiporreflexia <input type="checkbox"/> Arreflexia <input type="checkbox"/> Nistagmo <input type="checkbox"/> Hipotonía
3.- Cronología de los síntomas (Edad de aparición de los trastornos visuales y los trastornos de la marcha)	Edad Inicio déficit Visual: Edad Inicio Trastornos de la marcha o de otras manifestaciones:
4- Grado de afectación de la marcha	Puntaje:
5- Evolución de los síntomas	<input type="checkbox"/> Progresiva <input type="checkbox"/> No progresiva
6- Etapa clínica actual	<input type="checkbox"/> Ligera <input type="checkbox"/> Apoyo externo <input type="checkbox"/> Confinado a silla de rueda <input type="checkbox"/> Confiando a la cama
7- Tipo de Herencia	<input type="checkbox"/> Auto dominante <input type="checkbox"/> Auto recesivo <input type="checkbox"/> Ligado al sexo <input type="checkbox"/> Sin patrón de herencia definido
8- Edad de inicio de los síntomas	
9- Tiempo de evolución	
10- Estudio molecular	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
11- Marcadores usados	<input type="checkbox"/> SCA 1 <input type="checkbox"/> SCA 2 <input type="checkbox"/> SCA 3 <input type="checkbox"/> SCA 6 <input type="checkbox"/> SCA 7 <input type="checkbox"/> SCA 10 <input type="checkbox"/> Otros:
12- # Descendientes con riesgo	50 % _____ 25 % _____
13- Diagnóstico molecular realizado	<input type="checkbox"/> Prenatal (cuántos): <input type="checkbox"/> Presintomático (cuántos): <input type="checkbox"/> Ninguno
14- # de casos presuntivos diagnosticado molecularmente.	Prenatal: Presintomático:

ANEXO 3. PATOLOGÍA NEUROLÓGICA ASOCIADA A SCA7

La ataxia cerebelosa clínicamente se presenta como un grupo de signos y síntomas que son consecuencia de la alteración de los sistemas regulados por el cerebelo y por otras estructuras del sistema nervioso central. A continuación se describen detalladamente las características generales asociadas a una ataxia cerebelosa:

1.5.1 COORDINACIÓN

El cerebelo recibe información sobre la posición de las extremidades y el grado de contracción muscular por medio de las terminaciones propioceptivas de los husos musculares, tendones y articulaciones, a través de las vías espinocerebelosas y de los pedúnculos cerebelosa superiores e inferiores. La información vestibular, así como la táctil, visual y auditiva, también llegan al cerebelo. En el pedúnculo cerebral medio el cerebelo recibe impulsos relacionados con actividad voluntaria que se origina en la corteza cerebral. Las vías eferentes cerebelosas regresan de la corteza por medio del tálamo. Otras conexiones cerebelosas llegan a la medula espinal por medio de conexiones con los núcleos del tronco cerebral (rojo, vestibular, olivar y reticular) y con el tálamo. Otras conexiones eferentes llegan a la médula espinal por medio de conexiones con los mismo núcleos del tronco cerebelosa. A través de estos circuitos el cerebelo coordina la postura, el equilibrio y movimientos voluntarios. La porción basal del cerebelo se ocupa del mantenimiento del equilibrio; el anterior, de la coordinación de actividades posturales y de la marcha, las partes laterales, de la coordinación de los movimientos voluntarios de precisión ipsilaterales

Las alteraciones de los movimientos que simulan incoordinación cerebelosa pueden ser causados por lesiones musculares, de los nervios periféricos, de columnas posteriores y corteza cerebral frontal y postcentral y de igual modo se debe considerar que la parálisis de una extremidad que impide llevar a cabo pruebas de coordinación.

Mientras se toma la historia clínica y antes de hacer pruebas directas, el examinador debe observar al paciente en actividades habituales tales como desvestirse, recoger objetos, abotonarse, etc. La incoordinación consiste en errores de rapidez, amplitud, dirección y

fuerza. EL movimiento puede iniciarse lentamente. La amplitud y la fuerza aplicada pueden ser excesivos. Los diferentes componentes del movimiento se ponen en acción después de tiempo. Los intentos para compensar se convierten en movimientos correctivos súbitos produciendo un patrón de sacudidas irregulares que a menudo sobrepasan el punto por alcanzar .

A continuación se desglosan algunas pruebas útiles para valorar la coordinación.

Prueba nariz-dedo-nariz. El examinador debe realizar la prueba para instruir al paciente. El enfermo se toca de manera alternada, con su dedo índice, su nariz y la punta del dedo del examinador y repite la secuencia varias veces. Durante la prueba, el examinador mueve su dedo. Ambos lados se examinan separadamente: El paciente debe extender completamente su brazo ya que los temblores terminales solo aparecen con extensión máxima .

Prueba de palmadas alternadas (pronación-supinación). Con el paciente sentado se le pide que golpee su rodilla alternadamente realizando pronación y supinación y después con la otra, primero despacio y después un aumento gradual en la velocidad hasta alcanzar la máxima posible. Pueden observarse anomalías en la velocidad ritmo y precisión. Esta prueba es particularmente útil para detectar la disfunción cerebelosa en la cual hay lentitud en el movimiento y donde las irregularidades en ritmo y precisión son manifiestas .

La prueba no puede llevarse a cabo fácilmente en un paciente acostado, en este caso la misma información puede obtenerse haciendo que el paciente extienda su brazo sin apoyar los codos en la cama y, de manera alterna, golpee la palma con una mano con la palma y el dorso de la otra, es decir realizar movimientos de pronación y supinación golpeando la palma de la otra mano . Cuando existe una alteración en esta capacidad se conoce como disdiadococinecia.

Prueba dedo grueso- dedo. Estando acostado el paciente toca el dedo del examinador con su dedo grueso del pie y lo mantiene en esa posición hasta que el examinador mueve rápidamente su dedo a 30 o 60 cm de la posición original y el paciente debe seguirlo con su dedo del pie. La prueba se inicia colocando el examinador su dedo a unos 60 cm arriba de las caderas del paciente, el paciente puede doblar la rodilla.

Prueba dedo-nariz. La prueba se inicia con el antebrazo totalmente extendido y la parte superior del brazo en plano horizontal. Se hace con los ojos cerrados. Se le pide al paciente que toque su nariz con el dedo índice y vuelva a la posición original, esta secuencia se repita a varias velocidades. Si el paciente esta acostado, se puede realizar, solo se debe evitar que el paciente toque la cama con su codo .

Prueba talón-rodilla. La prueba se efectúa de preferencia con el paciente acostado, se le pide que levante una extremidad inferior y coloque el talón en la rodilla opuesta, manteniendo el tobillo dorsiflexionado. Después de tocar la rodilla, el paciente resbala el talón hacia abajo sobre la tibia y el dorso del pie en dirección hacia la punta del primer orjejo, debe hacer esto con movimiento uniforme y no muy de prisa. Algunos examinadores piden al paciente que deslice su talón hacia arriba para tener la oportunidad de una observación más prolongada .

1.5.2 MARCHA

Aunque la acción de caminar es en gran parte automática y acostumbramos verla como un proceso relativamente simple, la marcha del ser humano, bípeda, es una actividad altamente compleja que, para efectuarse normalmente, requiere de la integración adecuada de muchos mecanismos neurales relacionados con todos los niveles del sistema nervioso central, incluyendo el cerebelo .

La marcha normal se realiza cuando el paciente no sufre ningún trastorno en la marcha, es decir camina con una sensación de libertad, sin mayor esfuerzo y sin dificultades, esto debido a que los movimientos son casi automáticos y se efectúan básicamente sin que él se dé cuenta. Al caminar, el peso se pasa alternadamente de una extremidad a la otra, permitiendo al miembro libre de peso moverse hacia adelante con certeza y facilidad. Al tiempo que ocurre este movimiento, la pelvis se mantiene más o menos en ángulo recto con la extremidad que sostiene el peso. Simultáneamente, la extremidad superior opuesta se mueve hacia adelante (braceo). Este movimiento es pequeño en el hombro y mayor en las porciones distales del brazo. La postura del tronco varía con cada individuo pero en general, es casi erecta .

La marcha atáxica se caracteriza por torpeza y titubeo. Una causa son las alteraciones en propiocepción de miembros inferiores como sucede en tabes dorsal. El paciente planta los pies muy separados y al dar el paso levanta la pierna que avanza abruptamente y muy elevada. En seguida, el pie se lleva hacia abajo bruscamente, golpeándolo contra el suelo. Los pasos son irregularmente espaciados y hay tendencia a inclinarse hacia los lados y a trastabillar. La marcha de una persona con alteración en el sistema vestibular puede ser similar a una persona con intoxicación etílica y bamboleante, generalmente con más desviación hacia un lado que hacia otro .

1.5.3 ESTACIÓN DE PIE

Al terminar las pruebas de marcha es conveniente examinar la estación de pie. Se pide al paciente que se pare con los pies juntos, la cabeza erecta y los ojos abiertos. Después de lograr la posición estable, si es que esta se logra, se le pide al paciente que cierre los ojos, y se debe considerar la tendencia a oscilar o a caer. La prueba de Romberg se considera positiva cuando la inestabilidad aumenta al cerrar los ojos y esto se debe a la pérdida propioceptiva de la musculatura de los miembros inferiores. Se debe considerar que en una afectación cerebelosa la inestabilidad empeora considerablemente al cerrar los ojos, por lo que este signo no es suficiente para estimar la región topográfica afectada .

Esta prueba se puede realizar tanto con o sin zapatos, pero en casos dudosos se debe realizar de ambas formas .

1.5.4 MOVIMIENTOS OCULARES

Estos se examinan haciendo que el paciente dirija los ojos hacia las seis direcciones cardinales de la mirada y haciendo que estos converjan hacia un punto cercano, y de esta manera se puede observar la presencia de parálisis o debilidad de un grupo o cada uno de los músculos extra oculares, de los movimientos conjugados, así como la presencia o ausencia de nistagmo con la mirada conjugada.

La función individual de los músculos se realiza observando los movimientos hacia la dirección de su mayor eficiencia, es decir se le pide al paciente que mirara hacia a un lado y después hacia otro y de esta manera se valoró los músculos recto interno y externo de ambos ojos, y posteriormente mientras el paciente mira lateral, se le pedía que los dirija hacia arriba y hacia abajo, evaluando de esta manera los músculos recto superior, inferior así como el músculo oblicuo superior e inferior.

1.5.5 NISTAGMUS

Se define como un movimiento involuntario de los ojos, que se puede clasificar por la cinética su movimiento en horizontal, vertical, rotatorio y mixto. Resulta de la alteración dentro de un complejo aparato del sistema nervioso central destinado a mantener los ojos en constante relación con su medio ambiente .

El nistagmo se puede clasificar en fisiológico y patológico, se considera fisiológico y sin relevancia clínica cuando hay movimiento ocular continuo del campo de visión frente a los ojos, como cuando se mira a la ventanilla de un tren en movimiento. Al fijarse los ojos en puntos sucesivos de interés, repentinamente sigue un objeto hasta fuera del límite de visión y luego se adelanta para fijar un nuevo punto, de tal manera que se generan dos etapas de este movimiento una fase rápida y otra lenta. También de manera fisiológica se existe el nistagmus neuromuscular, que consiste en sacudidas rápidas con el componente rápido en la dirección de la mirada y se obtiene cuando a un individuo gira sus ojos al máximo hacia los lados .

El nistagmus patológico se puede dividir en 4 tipos, según su origen topográfico, en ocular, que es un movimiento de búsqueda de los ojos secundario a las alteraciones de la agudeza visual de manera congénita o muy tempranos que perdura a lo largo de la vida del paciente, el nistagmus vestibular, que se obtiene con la rotación o con la exposición del conducto auditivo externo con agua caliente o fría y este solo es de significancia clínica sin al interrumpir el estímulo este perdura y siempre se acompaña de mareo, nistagmus no localizado por fármacos y por último el nistagmus central .

El nistagmo central se puede deber, más comúnmente a lesiones que afecten estructuras del cuarto ventrículo, pero también se deben a lesiones en los núcleos basales,

hemisferios cerebelosos o lóbulos laterales del cerebelo. Este tipo de nistagmus puede ser horizontal, vertical, rotatorio y disociado (presente bilateral pero asimétrico con respecto al movimiento), es rítmico con fase rápida y lenta y suele ser prolongado. Muy rara vez se asocia con vértigo .

Aunque el nistagmo se presenta con frecuencia en padecimientos cerebelosos, se desconoce el papel del cerebelo en su producción, se ha propuesto que en la presencia de lesiones cerebelosas hay una ausencia de influencia reguladora y cuando los ojos se dirigen hacia los lados se presentan sacudidas rápidas y rítmicas en dirección de la mirada. En animales de experimentación se presenta después de lesiones del lóbulo posterior medio y del núcleo fastigial, las lesiones circunscritas a los lóbulos laterales no lo provocan. En el hombre, con una destrucción amplia del cerebelo los ojos quedan fijos al mirar al frente, pero al desplazarlos lateralmente y en ocasiones verticalmente, se desencadena nistagmus con el movimiento rápido hacia donde se dirigió la vista, sin embargo no se ha establecido si esto es consecuencia del daño del lóbulo medio del cerebelo, de sus vías aferentes o eferentes , o en más de una para los pacientes con SCA7, sin embargo cabe resaltar que existen más regiones que al ser dañadas pueden provocar nistagmus como lo es la vía vestibulocerebelosa, fascículo longitudinal medial o la sustancia reticular .

1.5.6 TONO MUSCULAR

Todo movimiento sea reflejo o voluntario, normal o anormal, es el resultado de la suma de la actividad neural, derivado de numerosas fuentes, que activan neuronas motoras primarias, a la vez está sujeto a la influencia posterior del estado fisiológico del nervio periférico, de la unión neuromuscular y de la fibra muscular. El tono muscular es uno de los resultados finales reconocibles de este complejo de fuentes múltiples de energía neural .

Las variaciones de lo normal en el tono muscular resultan en un aumento (hipertonía), o disminución (hipotonía) y se pueden clasificar de la siguiente manera.

Espasticidad. La espasticidad es el resultado de la hiperactividad de los reflejos de estiramiento. Generalmente afecta grupos musculares opuestos en diferentes grados, de

tal manera que el miembro tiende a adoptar una postura como resultado de esta falta de balance y a mantener esta misma posición cuando se desplaza pasivamente. Con desplazamiento rápido y pasivo la resistencia muscular aumenta y posteriormente se relaja.

Rigidez: La rigidez es una forma de aumento del tono muscular en el cual los músculos flexores y extensores se contraen continuamente y conducen a un aumento de la resistencia a movimientos pasivos. Esta resistencia, como regla, disminuye con la velocidad y no se altera con la dirección del movimiento. Los reflejos tendinosos suelen estar aumentados o normales, no hay respuesta plantar anormal, a menos que exista una alteración concomitante .

Hipotonía: Es una pérdida del tono muscular normal en el cual el músculo se siente suave y blando, y ofrece una resistencia menor de lo normal a la movilización pasiva. Es habitualmente el resultado de lesiones de inervación propioceptiva o motora del músculo. Un grado menor de hipotonía puede observarse en ciertos tipos de padecimientos cerebelosos. La falta de uso de los músculos también puede provocar hipotonía .

En la hipertonía, especialmente en las espasticidad, las extremidades en reposo tienden a permanecer en una postura fija, que puede ser en hiperextensión o hiperflexión. Los vientres musculares tienden a ser más prominentes. La palpación demuestra aumento de la firmeza y resistencia al desplazamiento lateral de los músculos afectados. En la hipotonía las extremidades tienden a asumir una posición dictada por la gravedad .

1.5.7 TROFISMO MUSCULAR

El tamaño de los músculos varía mucho con la edad, el sexo, la constitución general del cuerpo, la ocupación, el estado nutricional y entrenamiento del individuo .

Atrofia. La atrofia muscular se refiere a la pérdida del volumen. Para determinarse la existencia de atrofia se examina el volumen del músculo por inspección y palpación, y se compara con músculos vecinos, con el mismo músculo del lado opuesto, y con el desarrollo muscular general .

Hipertrofia. Implica un aumento de tamaño del músculo. Se determina por los mismos métodos de inspección palpación y comparación. Se debe considerar que un músculo sano puede aparecer no estarlo o viceversa, al compararlo con otros músculos alterados .

1.5.8 REFLEJOS DE ESTIRAMIENTO MUSCULAR.

Los reflejos de estiramiento muscular son reflejos que resultan de un rápido estiramiento del músculo. Ni la ausencia completa de reflejos de estiramiento muscular, ni su máxima hiperactividad pueden, por si solas, ser consideradas como prueba de anormalidad, así que no es raro examinar pacientes arrefléxico con un perfecto estado de salud, y existen pacientes con hiperreflexia e incluso con clonus que al estudiarse no se encuentra ninguna afectación orgánica. Para establecer la significancia de los reflejos deben ser comparados con la respuesta obtenida al buscar otros reflejos, así como correlacionarse con otros hallazgos clínicos para así establecer una adecuada interpretación .

Se han descrito numerosas técnicas de obtención de los reflejos, pero todos los métodos dependen de 4 factores, relajación completa, tensión pasiva óptima, estímulo adecuado de estiramiento y de ser necesario usar un reforzamiento apropiado (distracer al paciente a otro estímulo distinto). El paciente puede estar sentado, cómodamente, de preferencia sin dolor o temor .

Después de conseguir la relajación es necesario lograr una tensión adecuada en el músculo por medio de una colocación pasiva, ya que el reflejo no se puede obtener en un músculo demasiado o poco estirado. Se acostumbra a usar la posición intermedia entre la extensión mayor y menor. El estímulo de estiramiento necesario para obtener la respuesta depende del estado de los reflejos, es decir, al estar hiperactivos se requiere un estímulo mínimo, y cuando están débiles o ausentes puede ser necesario un rápido estiramiento máximo de un máximo de fibras para lograr el reflejo, por lo que un martillo de buen tamaño, balanceado, adecuado peso en la cabeza es necesario. Se recomienda el uso de la técnica de percusión indirecta, ya que permite la palpación y así determinar la

contracción tanto en relajación como la respuesta propia del reflejo, también se puede modificar la tensión voluntaria si es que esta esta disminuida al presionar firmemente el tendón, así como el origen de la contracción .

Una estimación de la actividad de los reflejos de estiramiento muscular depende de la determinación del estímulo mínimo necesario para activar el reflejo y de la observación hecha en relación a tres componentes de la contracción refleja, primero la velocidad de la contracción y relajación, fuerza de la contracción y tercero el grado o amplitud del acortamiento, aunque por lo general existe un grado de paralelismo entre los tres .

1.5.9 CLONUS

Cuando los reflejos están hiperactivos pueden aparecer repetidamente si el examinador mantienen un a presión constante en tal forma que conserve el músculo examinado bajo tensión, esto se conoce como clonus, que se puede presentar prácticamente en cualquier músculo, generalmente se busca en tobillo o rodilla. Se valora pidiéndole al paciente que relaje la extremidad inferior explorada mientras el examinador realiza una dorsiflexión brusca y continua apoyando hacia arriba de la dorsiflexión .

1.5.10 SIGNO DE BABINSKY.

Los reflejos patológicos son aquellos cuya presencia significa una interferencia una interferencia orgánica con la función sistema nervioso central. El signo de Babinsky y los sucedáneos son el resultado de una falla en la función del área motora del cerebro o de las proyecciones corticoespinales que de ahí parten. La presencia del signo de Babinsky consiste en la extensión del dedo grueso del pie, habitualmente asociado a la abducción y ligera flexión del resto de los dedos. El paciente debe estar relajado, el estímulo inicial no debe producir ni cosquillas ni dolos, y se puede realizar con la punta del dedo o con el nudillo del pulgar, debe presionarse contra la palma del pie desde la parte lateral del talón y desde ahí es llevado hacia adelante en dirección del quinto orjejo y al llegar a la porción anterior de la planta del pie, se cruza hacia la base del primer orjejo. Esto a menudo falla para producir el reflejo y es necesario gradualmente aumentar el estímulo, y aplicar un estímulo más agudo

ANEXO 4. SARA

SARA	Score Derecho	Score Izquierdo
Marcha		
Postura		
Sadestación		
Disartria		
Persecución del dedo		
Prueba dedo-naríz		
Disdiadococinesias		
Talón-Espinilla		

Nombre:

Edad:

ANEXO 5. INAS

INVENTARIO PARA SINTOMAS NO ATÁXICOS

INAS	SCORE
Arreflexia	
Hiperreflexia	
Respuesta extensora plantar	
Espasticidad	
Paresia	
Amiotrofia	
Fasciculaciones	
Mioclónicas	
Rigidez	
Corea	
Distonía	
Temblo en reposo	
Síntomas sensoriales	
Oftalmoplejía	
Disfunción urinaria	
Deterioro cognitivo	

Nombre:

12.BIBLIOGRAFÍA

- **Ahn JK**, Seo JM, Chung H et al. Anatomical and functional characteristics in atrophic maculopathy associated with spinocerebellar ataxia type 7. *Am J Ophthalmol.* **2005** 139: 923–925.
- **Alonso E**, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P, Gutiérrez R, White M, Ruano L, Fragoso-Benítez M, Ashizawa T, Bidichandani SI, Rasmussen A. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord.* **2007** May 15;22(7):1050-
- **Ansorge O**, Giunti P, Michalik A et al. Ataxin-7 aggregation and ubiquitination in infantile SCA7 with 180 CAG repeats. *Ann Neurol.* **2004** 56: 448–452.
- **Bang OY**, Lee PH, Kim SY et al. Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2004** 75: 1452–1456.
- **Barry, C.** (2007). *Neuroscience: Exploring the Brain*. Tercera Edición. Publicado por Lippincott Williams & Wilkins
- **Bennett RL**, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* **2008** Oct;17(5):424-33
- **Benton CS**, de Silva R, Rutledge SL et al. Molecular and clinical studies in SCA-7 define a broad clinical spectrum and the infantile phenotype. *Neurology.* **1998** 51: 1081–1086.
- **Birch J.** Efficiency of the Ishihara test for identifying red-green colour deficiency. *Ophthalmic Physiol Opt.* **1997** Sep;17(5):403-8.
- **Bird TD**, Pagon RA, La Spada AR. Spinocerebellar Ataxia Type 7. *GeneReview*. updated **2007** Sep 06.
- **Bird TD.** Hereditary Ataxia Overview. *GeneReviews*. updated **2012** May 31.
- **Brunberg JA.** Ataxia. *AJNR Am J Neuroradiol.* **2008** Aug;29(7):1420-2.

- **Burke G.** Ataxia. *Medicine*. **2008**;36(10): 540-544
- **Clínica Mayo. (2008).** Exámen clínico neurológico por miembros de la clínica mayo. Tercera Reimpresion Ed. La Prensa Mexicana
- **Custer SK,** Garden GA, Gill N, Rueb U, Libby RT, Schultz C, Guyenet SJ, Deller T, Westrum LE, Sopher BL, La Spada AR. Bergmann glia expression of polyglutamine-expanded ataxin-7 produces neurodegeneration by impairing glutamate transport. *Nat Neurosci*. **2006** Oct;9(10):1302-11. Epub 2006 Aug 27.
- **David G,** Durr A, Stevanin G et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* **1998** 7: 165–170.
- **David G,** Abbas N, Stevanin G et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* **1997** 17: 65–70.
- **Embiruçu EK,** Martyn ML, Schlesinger D, Kok F. Autosomal recessive ataxias: 20 types, and counting. *Arq Neuropsiquiatr*. **2009** Dec;67(4):1143-56.
- **Finsterer J.** Mitochondrial ataxias. *Can J Neurol Sci*. **2009** Sep;36(5):543-53.
- **Forsgren L,** Libelius R, Holmberg M et al. Muscle morphology and mitochondrial Investigations of a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and retinal degeneration. *J Neurol Sci*. **1996** Dec;144(1-2):91-8.
- **Giunti P,** Stevanin G, Worth PF, David G, Brice A, Wood NW. Molecular and clinical study of 18 families with ADCA type II: evidence for genetic heterogeneity and de novo mutation. *Am J Hum Genet*. **1999** Jun;64(6):1594-603.
- **Greenberg J,** Solomon GA, Vorster AA, Heckmann J, Bryer A. Origin of the SCA7 gene mutation in South Africa: implications for molecular diagnostics. *Clin Genet*. **2006** Nov;70(5):415-7.
- **Grimaldi G,** Manto M. Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum*. **2012** Jun;11(2):336-51. doi: 10.1007/s12311-011-0247-4.
- **Helmlinger D,** Hardy S, Abou-Sleymane G, Eberlin A, Bowman AB, Gansmüller A, Picaud S, Zoghbi HY, Trottier Y, Tora L, Devys D. Glutamine-expanded ataxin-7 alters

TFTC/STAGA recruitment and chromatin structure leading to photoreceptor dysfunction. *PLoS Biol.* **2006** Mar;4(3):e67. Epub 2006 Feb 28.

- **Ichiro Y**, et al. Useful of Scale for assessment and raiting of Ataxia (SARA). *Journal of the Neurological science.* **2008** 2667 164-166
- **Ishihara S.** (1972). Test for Colour-Blindness. Primera edición. Editorial Kanehara Shuppan.
- **Jiménez-Caballero PE**, Serviá M. Spinocerebellar ataxia type 2 associated to pigmentary retinitis. *Rev Neurol.* **2010** Jul 1;51(1):27-9.
- **Jöbsis GJ**, Weber JW, Barth PG et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA II): clinical and neuropathological findings in two pedigrees and genetic linkage to 3p12-p21.1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1997** 62: 367–371.
- **Jonasson J**, Juvonen V, Sistonen P, Ignatius J, Johansson D, Björck EJ, Wahlström J, Melberg A, Holmgren G, Forsgren L, Holmberg M. Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia. *Eur J Hum Genet.* **2000** Dec;8(12):918-22.
- **Klockgether T**, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N, Dichgans J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain.* **1998** Apr;121 (Pt 4):589-600.
- **La Spada AR**, Fu YH, Sopher BL, Libby RT, Wang X, Li LY, Einum DD, Huang J, Possin DE, Smith AC, Martinez RA, Koszdin KL, Treuting PM, Ware CB, Hurley JB, Ptáček LJ, Chen S. Polyglutamine-expanded ataxin-7 antagonizes CRX function and induces cone-rod dystrophy in a mouse model of SCA7. *Neuron.* 2001 Sep 27;31(6):913-27. Erratum in: *Neuron* **2001** Dec 6;32(5):957-8.
- **Magaña JJ**, Gómez R, Maldonado-Rodríguez M, Velázquez-Pérez L, Tapia-Guerrero YS, Cortés H, Leyva-García N, Hernández-Hernández O, Cisneros B. Origin of the spinocerebellar ataxia type 7 gene mutation in mexican population. *Cerebellum.* **2013** Dec;12(6):902-5.

- **Magaña JJ**, Tapia-Guerrero Y, Velázquez-Pérez L, Cerecedo-Zapata M, Maldonado-Rodríguez M, Jano-Ito J, Leyva-García N, González-Piña R, Martínez-Cruz E, Hernández-Hernández O, Cisneros B. Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: Epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. Clin Genet 2013. In press.
- **Martin JJ**. Spinocerebellar ataxia type 7. Handb Clin Neurol. **2012**;103:475-91.
- **Matilla-Dueñas A**, Sánchez I, Corral-Juan M, Dávalos A, Alvarez R, Latorre P. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. Cerebellum. **2010** Jun;9(2):148-66.
- **Michalik A**, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. Eur J Hum Genet. **2004** Jan;12(1):2-15.
- **Moore K**. (2010) Embriología Clínica. Octava Edición. Publicado por Elseiver.
- **Nakamura Y**, Tagawa K, Oka T, Sasabe T, Ito H, Shiwaku H, La Spada AR, Okazawa H. Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. Hum Mol Genet. **2012** Mar 1;21(5):1099-110. doi: 10.1093/hmg/ddr539. Epub 2011 Nov 18.
- **Nardacchione A**, Orsi L, Brusco A et al. Definition of the smallest pathological CAG expansion in SCA7. ClinGenet . **1999** 56: 232–234.
- **Neetens A**, Martin JJ, Libert J et al. Autosomal dominant cone dystrophy – cerebellar atrophy (ADCoCA) modified ADCA Harding II. Neuroophthalmology. **1990** 10: 261–275.
- **Orr HT**, Zoghbi HY. Trinucleotide repeat disorders. Annu Rev Neurosci. **2007**;30:575-621.
- **Pagina Web 1:** http://biologiaygeologia.org/unidadbio/esa/cn3/biohumana/u1_contenido/1.3.1.A.Encefalo.png
- **Pagina Web 2:** <http://3.bp.blogspot.com/-KnsrD39QWDE/Uai0KlqpGvI/AAAAAAAAAMI/KOR0rUmeMxU/s1600/desarrollo-embrionario-del-snc1.png>
- **Pagina Web 3:**http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/7_cerebelo_archivos/image5031.jpg
- **Pagina Web 4:**<http://www.omim.org/entry/108600>

- **Pagina**

5:http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/7_cerebelo_archivos/image4021.jpg

Web
- **Patestas (2006)**. Neuroanatomía clínica. Editorial Manual Moderno
- **Pérez Sempere**. Ataxias Heredodegenerativas. Medicine. **1998** 7(94): 4391-5
- **Perlman SL**. Ataxias. Clin Geriatr Med. **2006** Nov;22(4):859-77, vii.
- **Ragothaman M**, Muthane U. Homozygous SCA 2 mutations changes phenotype and hastens progression. Mov Disord. **2008** Apr 15;23(5):770-1
- **Ross CA**. When more is less: pathogenesis of glutamine repeat neurodegenerative diseases. Neuron. **1995**; 15: 493– 496.
- **Rüb U**, Brunt ER, Gierga K et al. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): first report of a systematic neuropathological study of a brain of a patient with a very short expanded CAG repeat. Brain Pathol . **2005** 15: 287–295.
- **Saute JA**, Donis KC, Serrano-Munuera C, Genis D, Ramirez LT, Mazzetti P, Pérez LV, Latorre P, Sequeiros J, Matilla-Dueñas A, Jardim LB; Iberoamerican Multidisciplinary Network for the Study of Movement Disorders (RIBERMOV) Study Group. Ataxia rating scales psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. Cerebellum. **2012** Jun;11(2):488-504.
- **Schmitz-Hübisch T**, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Linnemann C, Schöls L, Timmann D, Filla A, Salvatore E, Infante J, Giunti P, Labrum R, Kremer B, van de Warrenburg BP, Baliko L, Melegh B, Depondt C, Schulz J, du Montcel ST, Klockgether T. Responsiveness of Different rating instrument in spinocerebellar ataxia patients. Neurology. **2010** Feb 23;74(8):678-84.
- **Schmitz-Hubsch T**, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. Neurology **2006**; 66: 1717-1720.
- **Shuber AP**, Grondin VJ, Klinger KW. A simplified procedure for developing multiplex PCRs. Genome Res. **1995** Dec;5(5):488-93.

- **Singhvi JP**, Prabhakar S, Singh P. Episodic ataxia: a case report and review of literature. *Neurol India*. **2000** Mar;48(1):78-80.
- **Tapia Y. 2012**. Diagnóstico molecular de las ataxias espinocerebelosas tipo 1, 2, 3, 6 y 7 a través de electroforesis capilar en la población mestizo mexicana. Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional
- **Teive HA**. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr*. **2009** Dec;67(4):1133-42.
- **van de Warrenburg BPC**, Frenken CWGM, Ausems MGEM et al. Striking anticipation in spinocerebellar ataxia type 7: the infantile phenotype. *J Neurol*. **2001** 248: 911–914.
- **van de Warrenburg BPC**, Notermans NC, Schelhaas HJ et al. Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Arch Neurol*. **2004** 61: 257–261.
- **Weyer A**, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, Klockgether T. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord*. **2007** Aug 15;22(11):1633-7.
- **Zeviani M**, Simonati A, Bindoff LA. Ataxia in mitochondrial disorders. *Handb Clin Neurol*. **2012** 103:359-72.