



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**HALLAZGOS NEURO OFTALMOLÓGICOS EN LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS EN
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL
VELASCO SUÁREZ”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA NEUROLÓGICA**

PRESENTA

DIEGO RODRÍGUEZ ZUNO

TUTOR DE TESIS

ALEJANDRA CAMACHO MOLINA



Ciudad de México, Julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

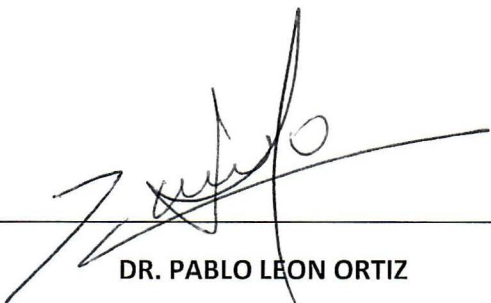
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


Ciudad de México, Julio 2018




INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. IRENE GONZÁLEZ OLHOVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA NEUROLÓGICA



DRA. ALEJANDRA CAMACHO MOLINA
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Sergio y Leticia, los cuales me han apoyado incondicionalmente a lo largo de tantos años de estudios y esfuerzos ya que sin eso no estaría donde me encuentro ni con los logros obtenidos.

A mi esposa Alejandra por ser la que siempre cree en mi y me motiva para seguir superándome, ir mas allá y tener la paciencia suficiente en cada etapa.

A toda la gente valiosa e importante que he conocido y que ha creído en mí, dándome ánimos, palabras de aliento y adjetivos que animan y reconfortan.

Por último pero no menos importante, a la Dra. Alejandra Camacho y el personal del servicio de genética del Instituto de Neurología la cual me ha apoyado desde el inicio, dedicando tiempo, esfuerzo y las herramientas necesarias para lograr consolidar el presente trabajo.

ÍNDICE

	Pág.
Resumen	1
Introducción	2
Antecedentes	4
Material y Métodos	13
Resultados	15
Conclusiones	19
Referencias	21

RESUMEN

PRESENTA

RODRÍGUEZ ZUNO, DIEGO

HALLAZGOS NEURO OFTALMOLÓGICOS EN LAS ATAXIAS
ESPINOCEREBELOSAS EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”

TUTOR

ALEJANDRA CAMACHO MOLINA

Objetivo: Describir las manifestaciones neuro-oftalmológicas de las SCAs confirmadas molecularmente en el INNN así como los datos demográficos de las mismas. **Material y Métodos:** Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional. **Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico de SCA que cuenten con estudio confirmatorio mediante análisis molecular. **Resultados:** un paciente presentó como manifestación oftalmológica baja de agudeza visual y discromatopsia debido a la asociación con retinosis pigmentaria. Los otros 8 pacientes presentaron hipometrías sacádicas, 4 con reflejo optoquinético alterado y 2 con presencia de nistagmo.

INTRODUCCIÓN

Las ataxias espinocerebelosas o SCAs son un grupo de enfermedades que se caracterizan fundamentalmente por la presencia de una ataxia cerebelosa con pérdida de balance y coordinación motora.

La prevalencia mundial se estima en 5-7 casos por cada 100 000 personas. En México la SCA2 representa 45.4%, seguida de la SCA10 con 13.9%, SCA3 (12%), SCA7 (7.4%), y SCA17 (2.8%).

En la mayoría de los pacientes las manifestaciones clínicas inician entre los 30 y los 40 años comenzando con alteraciones del equilibrio y disimetría de las extremidades o anomalías de los movimientos oculares.

En cuanto a los hallazgos neuro-oftalmológicos la SCA2 muestra lesión de múltiples núcleos pontinos incluidos los óculo-motores con grave enlentecimiento en la velocidad de los movimientos sacádicos horizontales. Con relación a la SCA3 se ha propuesto el nistagmo en las miradas laterales como un signo precoz. En SCA6 van a presentar disimetría y disminución en la velocidad de los movimientos sacádicos, alteración de la velocidad del seguimiento y el nistagmo en las miradas laterales siendo afectado principalmente el eje horizontal.

SCA7 se caracteriza porque el proceso se extiende a un gran número de núcleos en el tronco del encéfalo y presencia de una distrofia pigmentaria de retina en relación con la marcada pérdida visual de éstos pacientes.

ANTECEDENTES

Las ataxias espinocerebelosas o SCAs, también llamadas ataxias autosómicas dominantes (ADCAs), son un grupo de enfermedades que se caracterizan fundamentalmente por la presencia de una ataxia cerebelosa con pérdida de balance y coordinación motora, muy heterogéneos desde el punto de vista clínico, patológico y genético. El cuadro clínico puede asociar una constelación de síntomas o signos como oftalmoplejía, demencia, retinopatía, polineuropatía, signos piramidales y extrapiramidales, todos ellos indicativos de la participación de diferentes estructuras del sistema nervioso central o periférico siendo la ataxia de la marcha el signo más invalidante para los pacientes habitualmente^{1,5}.

Se consideran enfermedades poco frecuentes ya que la prevalencia mundial se estima en 5-7 casos por cada 100 000 personas y la distribución de cada subtipo es variable entre los diferentes países⁵. Las SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 son las más frecuentes, siendo la SCA3 el subtipo más frecuente a nivel mundial^{2,5}.

En México la SCA2 representa 45.4%, seguida de la SCA10 con 13.9% la cual ha sido descrita exclusivamente en América Latina y únicamente en personas con ascendencia Mexicana, le siguen SCA3 (12%), SCA7 (7.4%), y SCA17 (2.8%)^{7,8,26}.

Estas enfermedades en un inicio se clasificaron desde el punto de vista nosológico en dos grandes categorías, la degeneración espinocerebelosa y la atrofia

olivopontocerebelosa. Posteriormente la Dra. Harding introduce una clasificación clínica de las ataxias hereditarias de forma que designa como tipo I las ataxias dominantes con manifestaciones piramidales, extrapiramidales, amiotrofia o demencia, oftalmoplejía y atrofia óptica, denomina tipo II a aquellas que asocian a retinopatía pigmentaria y síndrome cerebeloso y finalmente reserva la designación de tipo III para las formas consideradas cerebelosas puras que son de inicio tardío³.

En la actualidad esta clasificación ha sido reemplazada por la clasificación con base al genotipo, ésta última en continua expansión, y los diferentes subtipos se han denominado secuencialmente según la cronología de su descripción. De acuerdo al tipo de mutación hay tres categorías principales de SCAs: causadas por expansiones de repeticiones del trinucleótido CAG en regiones codificantes que codifican una repetición pura del aminoácido glutamina en la proteína respectiva, las causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes y causadas por mutaciones convencionales^{2,5}. Existe un número de repeticiones para cada una de las diferentes SCA que representan el umbral entre el estado normal y patológico, de tal manera que un incremento que rebase esta frontera origina la aparición de la sintomatología⁵.

El tipo de mutaciones descrito es heterogéneo. Se han reportado expansiones CAG codificadoras de poliglutamina en SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17, expansiones no codificadoras de tripletes y pentanucleótidos (CTG, ATTCT, CAG y TGGAA) en SCA8, SCA10, SCA12, SCA31 y SCA36 y mutaciones

“missense”, en el marco de lectura, o deleciones, en los diferentes genes identificados como el de la beta-espectrina en SCA5, la tubulin quinasa en SCA11, el canal de potasio dependiente de voltaje KCNC3 en SCA13, la protein quinasa c gamma en SCA14, el receptor del inositol trifosfato en SCA15 y SCA16, el regulador del desarrollo relacionado con el interferón 1 en SCA18, la prodinorfina en SCA 23, el gen del factor de crecimiento de fibroblastos 14 en SCA 27, un gen de la familia de ATPasa para SCA28, la transglutaminasa TGM6 en SCA35 y así sucesivamente hasta completar la lista conocida en la actualidad^{1,2}.

En la SCA2 y algunos otro subtipos se ha explicado la variabilidad fenotípica por la presencia de polimorfismos en el gen de la glutatión-S-transferasa omega 2 mientras que algunos rasgos característicos de la enfermedad tal y como la marcada alteración de la velocidad de los movimientos sacádicos se ha relacionado con el tamaño de la expansión poliglutamínica, que es el defecto genético subyacente^{4,18}.

En la mayoría de pacientes la clínica se inicia en la edad media, entre los 30 y los 40 años, aunque se han descrito pacientes de inicio en la infancia, especialmente en SCA2 y SCA7, o de debut tardío, superados los 60 años, como ocurre en SCA6. La enfermedad suele comenzar con alteración del equilibrio y disimetría de las extremidades, disartria, disimetría, temblor postural y de acción, acompañados de nistagmo u otras anomalías de los movimientos oculares, como alteraciones de la persecución o de los movimientos sacádicos, retinopatía pigmentaria, signos piramidales y extrapiramidales y neuropatía periférica². Posteriormente, a lo largo

de los años, el desarrollo de una ataxia cerebelosa progresiva conlleva la aparición de caídas y, en los casos más graves, la necesidad de soportes externos para la deambulación y silla de ruedas para los desplazamientos. En la mayoría de las SCAs un proceso degenerativo progresivo conduce a la muerte en un período de 15 a 30 años^{1,2}.

La ataxia es el signo clínico más prominente y va asociado a la degeneración de las células de Purkinje que se acompaña de hiperplasia e hipertrofia de la glía de Bergmann y la gliosis de los núcleos grises del cerebelo como resultado de la pérdida de las terminales de las células de Purkinje y de la propia pérdida neuronal in situ²¹. El hallazgo anátomo-patológico más frecuente en el conjunto de las SCAs es la atrofia olivopontocerebelosa si bien podemos encontrar patrones específicos según el subtipo de SCA²².

En cuanto a la relación con los hallazgos oftalmológicos el 98% de los enfermos con SCA2 muestra movimientos oculares sacádicos lentos, un signo que aparece desde estadios presintomáticos y que se correlaciona de acuerdo con la longitud de los repetidos CAG. La disminución de la velocidad sacádica es un reflejo de la neurodegeneración de las estructuras neuronales que controlan estos movimientos, las cuales se localizan en la formación reticular pontina paramediana del tallo cerebral⁵. Añadido a esto pueden presentar oftalmoplejía suprancuclear y nistagmo en específico el evocado por la mirada^{8,28}. También hay pérdida neuronal de las raíces dorsales así como una extensa pérdida de células de Purkinje y granulares con degeneración asociada de las olivas inferiores, el asta

anterior medular y la columna de Clark añadido a lesión de la sustancia negra. Desde el punto de vista neuropatológico esta representa la forma mas grave de ataxias hereditarias^{5,23}.

Los pacientes con SCA2 presentan tambien trastornos del sueño que inician con un ligero incremento del periodo de vigilia nocturna durante el sueño, la reducción del porcentaje de las etapas de sueño ligero y posibles trastornos conductuales del sueño REM. En etapas siguientes de la enfermedad se aprecia una reducción significativa de la densidad del sueño REM que se caracteriza por la falta de atonía y prolongación de su latencia. En los estadios más avanzados de la enfermedad hay ausencia de sueño REM y es común observar un incremento significativo del porcentaje del sueño de ondas lentas. Estos hallazgos pueden reflejar disfunciones a nivel de las conexiones eferentes, procedentes del cerebelo y el tallo cerebral, así como alteraciones en los sistemas dopaminérgicos, el tálamo, el locus ceruleus y otras estructuras⁵.

En lo que respecta a SCA3 presentan retracción palpebral, parálisis oculomotora y se ha propuesto el nistagmo en las miradas laterales como un signo precoz, tras su detección en el 17% de los portadores ya que este es un signo frecuente en sujetos con SCA3 y ataxia establecida (75%) así como la presencia de intrusiones sacádicas. Como manifestación clínica inusual está tambien reportado atrofia óptica que pudiera conducir a diagnósticos erróneos inicialmente. Los hallazgos patológicos predominan en los núcleos de la columna de Clarke, núcleos vestibulares y núcleos de la protuberancia, con una relativa preservación de las

células de Purkinje y las olivas inferiores considerando la ataxia más relacionada con el deterioro de los sistemas eferentes y aferentes cerebelosos que con la pérdida de células de Purkinje^{6,10,12,22,28}.

En SCA6 se ha demostrado una depleción importante de las células de Purkinje, graulares y pérdida neuronal en algunas regiones del tronco del encéfalo como el núcleo dentado, el núcleo del motor ocular común o tercer par craneal, y del núcleo del motor ocular externo o sexto par craneal con hemisferios y un tronco del encéfalo macroscópicamente normales. Van a presentar dismetría y disminución de la velocidad de los movimientos sacádicos así como alteración de la velocidad del seguimiento y nistagmo en las miradas laterales. Estos hallazgos afectan principalmente al eje horizontal⁶.

SCA7 que corresponde a la única Tipo II de la clasificación de Harding es la que presenta menor variabilidad fenotípica y se caracteriza porque el proceso se extiende a un gran número de núcleos en el tronco del encéfalo y a las células ganglionares de la retina, el tracto óptico, el tálamo y la corteza visual, así como a una distrofia pigmentaria de retina en relación con la marcada pérdida visual de estos pacientes, siendo la única SCA que presenta disminución de la agudeza visual^{2,26}. La pérdida neuronal mesencefálica afecta principalmente a los núcleos intersticial de Cajal, el óculo-motor, el de Edinger-Westphal, y el intersticial rostral del fascículo longitudinal medial^{22,27}. Con relación a la afectación de los movimientos oculares en el eje vertical se ha descrito para este tipo de SCA así como la 1 y 2.

Estas enfermedades son lentamente progresivas y por ello se han desarrollado diversas escalas tanto para cuantificar el efecto de la enfermedad en un paciente en particular como para establecer la historia natural de la misma. Se han desarrollado escalas semicuantitativas centradas en la ataxia; escalas semicuantitativas que recogen signos atáxicos y no atáxicos; escalas semicuantitativas destinadas exclusivamente a los signos no atáxicos; escalas cuantitativas y finalmente escalas autoadministradas¹.

No existe evidencia de que una escala predomine sobre el resto pero ICARS (“International Cooperative Ataxia Rating Scale”) y SARA (“Scale for the Assessment and Rating of Ataxia”) son las dos escalas mejor estudiadas y validadas y son consideradas buenos instrumentos de medida por cuanto incluyen subapartados específicos para la evaluación de la marcha¹⁹.

El estudio genético confirmatorio de las SCAs debe tener en consideración tanto el conocimiento disponible sobre la prevalencia de los distintos subtipos de SCA en la población de origen del paciente como su fenotipo y sus asociaciones genóticas. Sin embargo, incluso en estas condiciones, un 30-50% de las familias son genéticamente distintas a los subtipos conocidos indicando aún mayor heterogeneidad genética. Se cuenta con algoritmos que pueden orientar el diagnóstico según la clínica, el patrón de herencia y los antecedentes familiares, no solo para las SCA si no también para el resto de ataxias²⁵.

Es importante también recordar que mientras que una prueba genética positiva para una SCA específica establece el diagnóstico, una prueba genética negativa no excluye una ataxia hereditaria. Asimismo, en ausencia de una historia familiar de ataxia, es más probable que se trate de una enfermedad autosómica recesiva en vez de una autosómica dominante².

Para contribuir al diagnóstico diferencial se pueden observar algunos síntomas o signos clínicos específicos, y así sugerir el subtipo de SCA causante de la ataxia. La ralentización de los movimientos sacádicos horizontales es común en SCA2, la oftalmoparesia y las fasciculaciones faciales y linguales apuntan a SCA3, la retinopatía a SCA7, las crisis epilépticas a SCA10, el retraso mental a SCA13, el mioclonos axial precoz a SCA14, la neuropatía sensitiva a SCA4, SCA18 y SCA25, la corea y la demencia a SCA17, la disfonía y la calcificación precoz del núcleo dentado a SCA20 y finalmente los signos de enfermedad de neurona motora son sugestivos de SCA36.

En cuanto a las posibilidades terapéuticas de estas entidades cabe mencionar que no se dispone de ningún tratamiento farmacológico definitivamente efectivo para evitar o retrasar la pérdida funcional progresiva de estos pacientes aunque se cuenta con algunos estudios de ciertos fármacos ya disponibles en el mercado comercializados bajo otra indicación²³.

En definitiva y para la mayoría de SCAs, el tratamiento suele ser sintomático y centrado en la rehabilitación de funciones. Entre los tratamientos sintomáticos

farmacológicos se ha propuesto el piracetam para el mioclono de SCA2, la toxina botulínica para la espasticidad, L-dopa para la distonia en SCA3 y la estimulación talámica para el temblor invalidante en cualquier degeneración espinocerebelosa. Además el tratamiento rehabilitador ha adquirido en los últimos años un peso específico en el mantenimiento o incluso la recuperación de algunas funciones que pueden suponer pequeñas mejoras clínicas pero conllevan grandes y positivas repercusiones en la calidad de vida de estos pacientes¹¹.

Parte indispensable en el tratamiento de estos pacientes es el consejo genético recordando que cualquier padecimiento autosómico dominante representa un 50% de riesgo de recurrencia, hecho que determina los numerosos casos que hay dentro de una misma familia. La importancia de SCA es el hecho de que la enfermedad, en muchos casos, es de inicio muy tardío, posterior a la edad reproductiva, por lo que no se tiene conciencia de la transmisión hereditaria. Esto significa que a partir de la llegada de un paciente con SCA debe evaluarse a toda la familia, tanto horizontal como verticalmente a fin de identificar al mayor número posible de individuos afectados y en riesgo y de brindarles tanto consejo genético como manejo de su enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

- a) Diseño: estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y observacional.
- b) Población y muestra: se obtendrán registros aleatorios de pacientes diagnosticados mediante análisis molecular de una base de datos con la que cuenta el servicio de neurogenética del instituto. Se recolectarán en una tabla una serie de variables de todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos que cuenten con diagnóstico molecular confirmatorio del tipo de ataxia espinocerebelosa.

Se incluirán únicamente a los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez con diagnóstico de SCA, sin importar el tipo, que cuenten con estudio genético.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no cuenten con el reporte molecular en el expediente.
2. Paciente que tenga otro diagnóstico neurológico asociado con alteraciones neuro-oftalmológicas.
3. Pacientes que no tengan reportado en la historia clínica los movimientos oculares.

Análisis Estadístico

Análisis descriptivo de las variables con frecuencias (%) medias y desviaciones estándar así como medidas de tendencia central (media, moda, mediana).

RESULTADOS

De los 30 expedientes, 23 cumplían con diagnóstico molecular confirmatorio. De estos, 16 (70%) correspondieron al sexo femenino y 7 (30%) masculino.

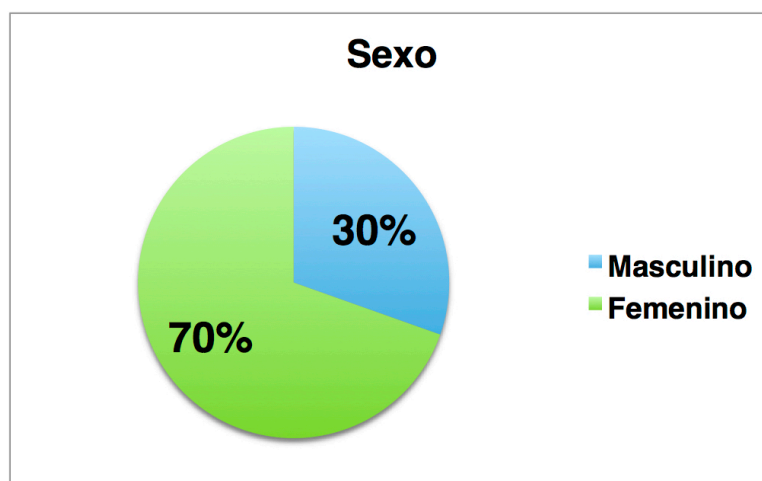


Figura 1. Gráfico que muestra la distribución del sexo en la muestra estudiada.

Del total 9 contaban con valoración por parte del servicio de neuro oftalmología.

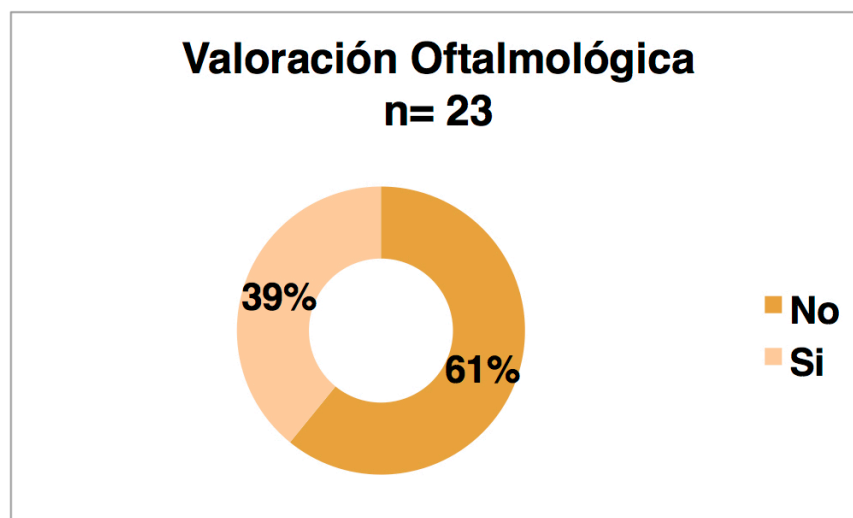


Figura 2. Gráfico que muestra la cantidad de pacientes que contaban con valoración por el servicio de oftalmología.

Valoración Oftalmológica	
n= 9	
CV 20/40 o mejor	8
Discromatopsia	1
Reflejos pupilares normales	9
Limitación ducciones	3
Hipometria	8
OKN alterado	4
Nistagmo	2

Figura 3. Hallazgos reportados en los pacientes valorados por oftalmología.

De estos solo 1 presentó como manifestación oftalmológica baja de agudeza visual y discromatopsia debido a la asociación con retinosis pigmentaria para el paciente con SCA 7. Los otros 8 pacientes presentaron hipometrias sacádicas, 4 con reflejo optoquinético alterado y 2 con presencia de nistagmo.

De los pacientes con SCA tipo 3, todos presentaron hipometría y nistagmo, uno horizontal y otro vertical evocado por la mirada hacia la supravversión. En cuanto a los pacientes con SCA 2 todos a excepción de uno presentaron hipometría en los movimientos sacádicos y tres de ellos presentaron limitación en las ducciones con diferente patrón.

El tipo de SCA mas frecuente fue la 2 con un total de 15 pacientes (65%), seguido por la 3 con 7 pacientes (31%) y por último la tipo 7 con 1 paciente (4%). La edad promedio de los pacientes fue de 42 años con un promedio para la edad de inicio de 32 años, siendo 11 años el menor y 65 años el mayor.

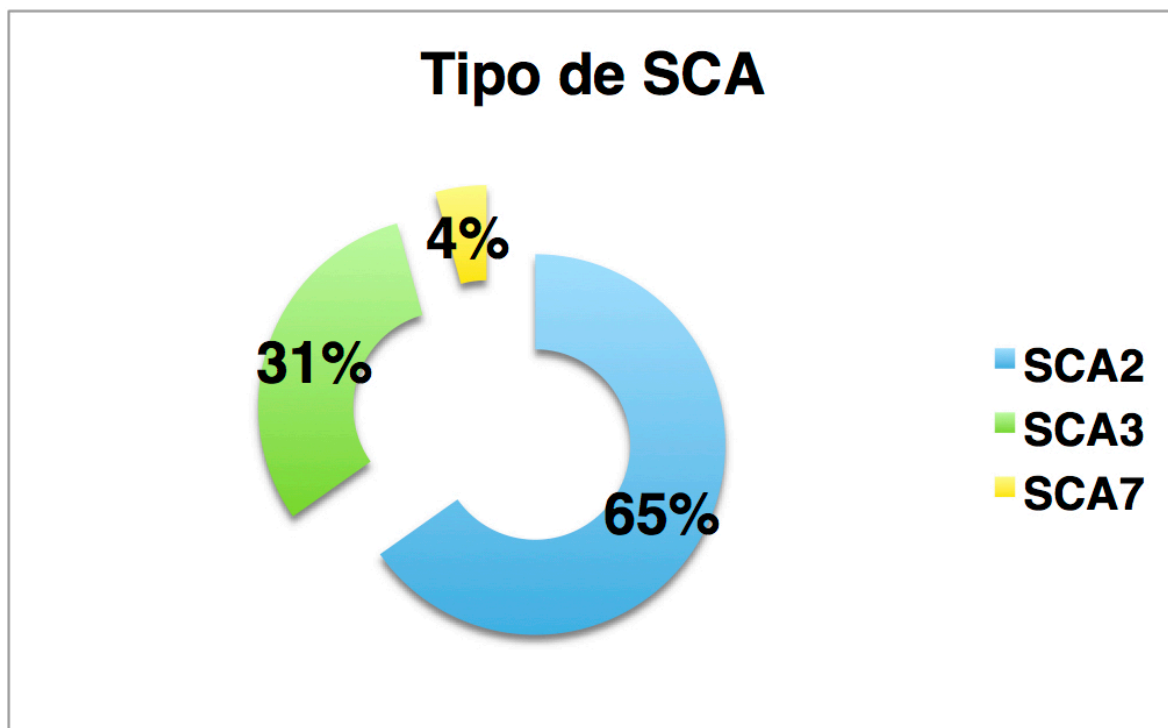


Figura 4. Gráfica con la incidencia de cada tipo de SCA reportada.

La manifestación inicial en 13 de los pacientes fueron alteraciones en la marcha, seguido de 7 pacientes que debutaron con vértigo.



Figura 5. Manifestación clínica inicial en los pacientes con SCA.

CONCLUSIONES

Dentro de las manifestaciones clínicas de las SCAs muy frecuentemente se observan alteraciones neuro oftalmológicas, sobre todo en los tipos que resultan ser también las mas comunes en nuestro medio. Algunas de ellas simples para detectar en un examen neurologico rutinario pero otras que requieren de una exploracion neuro oftalmológica exhaustiva y completa.

En nuestra muestra unicamente 9 de los pacientes (28%) fueron referidos para una valoración oftalmológica completa a pesar de la importante asociación con alteraciones neuro oftalmológicas. De estos, el 100% presentaron alguna alteración oftalmológica, 8 de ellos (89%) con disimetría ocular (SCAs 2, 3 y 7), 2 nistagmo (22%) y 1 retinosis pigmentaria (11%), con diagnóstico de SCA 3 y 7 respectivamente lo cual concuerda con lo reportado en la literatura y con las descripciones de la enfermedad dada por el sustrato patológico de las mismas.

No todos los pacientes estudiados por parte del servicio de oftalmología tenían previo a esto reportada alguna alteración neuro oftalmológica lo que pone de manifiesto la importancia del trabajo multidisciplinario para no pasar ningún hallazgo por alto.

En cuanto a las manifestaciones clínicas encontradas, coincide perfectamente con lo reportado en la literatura. Con relación a la frecuencia según el tipo de SCA se

confirma que la mas frecuente en nuestro medio es la tipo 2 pero a diferencia de lo reportado no obtuvimos ningún paciente con SCA 10 la cual está reportada como la segunda mas frecuente en nuestro país y habiendo sido reportada unicamente en América Latina. Con excepción de esto último le siguieron en frecuencia la 3 y la 7 que también va de acuerdo a lo ya reportado.

Dentro de nuestros hallazgos unicamente uno de los pacientes no presentó disimetría a los movimientos sacádicos, poniendo en duda si fue un sesgo por parte de los exploradores dada la asociación de estas alteraciones con la enfermedad. Cabe recalcar que aunque la exploración pudiera estar sesgada por la búsqueda intencionada de disimetrías no seria de sorprender encontrarlo en todos los pacientes ya que la degeneración cerebelosa es un denominador común dentro de las SCAs y es donde se encuentran los centros para el control de los movimientos métricos.

Es necesario ampliar la muestra y dar seguimiento a los pacientes ya captados. Hacemos énfasis en la necesidad del manejo interdisciplinario de estas patologías y la referencia a oftalmología de todos los pacientes con diagnóstico establecido sin importar el tipo de SCA para así lograr una mejor correlación entre éstas y las manifestaciones neuro oftalmológicas.

REFERENCIAS

1. Serrano MC, Kulisevsky J, Matilla A, Roig C (2014). Descripción clínica y hallazgos genéticos en una nueva forma de ataxia espinocerebelosa dominante (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.
2. Vásquez M, Fernández H. Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico. *Neuroeje*. 2012; 25(1): 9-19.
3. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain*. 1982; 105: 1-28.
4. Velázquez L, Hernández O, Leyva N, Cortés H, Cisneros B, Magaña J. Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (parte A): epidemiología y características clínicas y genéticas. *Inv en Disc*. 2014; 3(3): 114-122.
5. Velazquez L, Cruz GS, Santos N, et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett*. 2009; 454: 157-60.
6. Fragoso M, Rasmussen A. Aspectos neuropsicológicos de las ataxias espinocerebelosas autosómico dominantes. *Salud Mental*. 2002; 25(5): 40-49.
7. Alonso E, Martínez L, DeBiase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord*. 2007; 22: 1050-1053.
8. Magaña JJ, Vergara MD, Sierra M, García E, Rodríguez F, Gómez M del R y cols. Análisis molecular de los repetidos CAG en pacientes mexicanos con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Gac Med Mex*. 2008; 144: 413-418.
9. Fernández J, Velázquez L, Díaz R, Drucker R, Pérez R, Canales BN. Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychologia*. 2007; 45: 2692-2698.
10. Seshagiri DV, Sasidharan A, Kumar G, Pal PK, Jain S, Kutty BM, Yadav R. Challenges in sleep stage R scoring in patients with Autosomal Dominant spinocerebellar ataxias (SCA1, SCA2 and SCA3) and Oculomotor abnormalities: A whole night Polysomnographic evaluation, *Sleep Medicine* (2017), doi: 10.1016/j.sleep.2017.09.030.
11. Duenas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain*. 2006; 129: 1357-70.
12. Ojeda M. Manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de las ataxias espinocerebelosas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. *Arch Neurocién (Mex)*. 2015; 20(3): 182-189.
13. Matilla A, Sánchez I, Corral M et al. Cellular and Molecular Pathways Triggering Neurodegeneration in the Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum*. 2010; 9: 148-166.
14. Vale J, Bugalho P, Silveira I, Sequeiros J, Guimaraes J, Coutinho P. Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol*. 2009; 17: 124-8.
15. Matilla-Duenas A. The ever expanding spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2011; 11: 821-7.
16. Gupta SN, Marks HG. Spinocerebellar ataxia type 7 mimicking Kearns-Sayre syndrome: a clinical diagnosis is desirable. *J Neurol Sci*. 2008; 264: 173-176.
17. 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.
18. Saleem Q, Choudhry S, Mukerji M, Bashyam L, Padma MV, Chakravarthy A et al. Molecular Analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet*. 2000; 106: 179-187.
19. Almaguer LE, Aguilera R, Almaguer D, et al. Glutathione-S-transferase omega 2 influence the clinical phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 333: 128.
20. Saute JA, Donis KC, Serrano-Munuera C, et al. Ataxia rating scales--psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum*. 2012; 11: 488-504.

21. Scherzed W, Brunt ER, Heinsen H, et al. Pathoanatomy of Cerebellar Degeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2) and Type 3 (SCA3). *Cerebellum*. 2011; 11: 749-60.
22. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5: 641-55.
23. Fratkin JD, Vig PJ. Neuropathology of degenerative ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 111-25.
24. Matilla-Dueñas A, Serrano-Munuera C, Ivanovic Y, Alvarez R, Latorre P, Genis D. Novel Therapeutic Challenges in Cerebellar Diseases In: M. Manto DLG, J.D. Schmähmann, N. Koibuchi, F. Rossi (eds.), ed. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Dordrecht: Springer Science+Business Media; 2013: 2371-96.
25. Boll WMC, Rodríguez ISN, Ochoa A, Martínez RL, Rodríguez OU. Taxonomía de las ataxias. Algoritmo de la falta de ritmo. *Arch Neurocién (Mex) INNN*. 2016; 21 (3): 6-13.
26. García LE, Canizales S, Romero S, Ochoa A, Martínez-Ruano L, Márquez-Luna C, Acuña-Alonzo V y cols. Founder effect and ancestral origin of the spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) mutation in Mexican families. *Neurogenetics*. 2014; 15: 13-17.
27. Hernandez-Castillo CR, Alcauter S, Galvez V, Barrios F, Yescas P, Ochoa A y cols. Disruption of Visual and Motor Connectivity in Spinocerebellar Ataxia Type 7. *Movement Disorders*. 2013; 28(12): 1708-16.
28. Kim JS, Kim JS, Youn J, Seo DW, Jeong Y, Kang JH, et al. Ocular motor characteristics of different subtypes of spinocerebellar ataxia: Distinguishing features. *Mov Disord*. 2013; 28(9): 1271-7.