



ORIGINAL

Estudio neurofisiológico multimodal en las ataxias espinocerebelosas con herencia autosómica dominante de tipo SCA2 y SCA3[☆]

S. Álvarez-Paradelo^{a,*}, A. García^a, J. Infante^b y J. Berciano^b

^a Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Santander, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (IFIMAV), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Universidad de Cantabria, Santander, España

Recibido el 15 de abril de 2010; aceptado el 5 de septiembre de 2010

Accesible en línea el 18 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Ataxia
espinocerebelosa;
Electroneurografía;
Potenciales evocados multimodales;
Reflejo mandibular;
Reflejo de parpadeo;
SCA2 y SCA3

Resumen

Introducción: Las ataxias espinocerebelosas (SCA) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas genética, clínica y patológicamente heterogéneo, caracterizado por presentar una ataxia cerebelosa lentamente progresiva.

Objetivo: Identificar las vías nerviosas neurofisiológicamente afectadas, correlacionar los hallazgos con el tamaño de la expansión CAG y determinar la contribución del estudio neurofisiológico al diagnóstico diferencial de los dos genotipos más prevalentes en España, SCA2 y SCA3.

Método: Hemos examinado 10 pacientes SCA2 y 12 SCA3 mediante electromiografía, electro-neurografía motora y sensitiva, potenciales evocados multimodales, estimulación magnética transcraneal, reflejo de parpadeo y mandibular. En el análisis estadístico empleamos estudios de regresión lineal, coeficiente de correlación de Spearman y el test no paramétrico "U de Mann-Whitney".

Resultados: Detectamos anomalías compatibles con una neuropatía sensitiva con axonopatía periférica en la mayoría de pacientes SCA2 y en una minoría de SCA3; la vía somatosensorial central presentó abundantes anomalías en ambas poblaciones. Registramos importantes alteraciones tronco-encefálicas en SCA2; particularmente, el reflejo maseterino estuvo alterado en todos los pacientes SCA2, manteniéndose intacto en los SCA3. El estudio de la vía córtico-espinal demostró un mayor porcentaje de anomalías en ambas poblaciones que estudios previos.

Conclusiones: SCA2 es un modelo electrofisiológico sugestivo de una neuropatía sensitiva con axonopatía periférica y central. Los estudios de las vías tronco-encefálicas demuestran una mayor incidencia de alteraciones en los pacientes SCA2. En los pacientes SCA3 se observaron importantes alteraciones de la vía somatosensorial central con relativa normalidad del

[☆] Este trabajo ha sido patrocinado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI07/1323E) y EUROSCA.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctoraparadelo@hotmail.com (S. Álvarez-Paradelo).

KEYWORDS

Spinocerebellar ataxia;
Blink reflex;
Electroneurography;
Multimodal evoked potentials;
Masseter reflex;
SCA2 and SCA3

estudio electroneurográfico. El reflejo mandibular fue el test de mayor utilidad en el diagnóstico diferencial de ambos genotipos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Multimodal neurophysiological study of SCA2 and SCA3 autosomal dominant hereditary spinocerebellar ataxias

Abstract

Background: The spinocerebellar ataxias (SCA) are a group of genetic neurodegenerative diseases, clinically and pathologically heterogeneous, characterized by slowly progressive cerebellar ataxia.

Objective: To identify the neural pathways affected neurophysiologically, correlate the findings with the size of CAG expansion and determine the contribution of neurophysiological studies in the differential diagnosis of the two most prevalent genotypes in Spain, SCA2 and SCA3.

Method: We examined 10 SCA2 and 12 SCA3 patients by electromyography, electroneurography motor and sensory, multimodal evoked potentials, transcranial magnetic stimulation, blink reflex and masseter reflex. In the statistical analysis linear regression studies were performed, and the Spearman correlation coefficient and nonparametric test U of Mann-Whitney calculated.

Results: We detected the presence of a predominantly sensory neuropathy in most SCA2 patients and in a minority of SCA3 patients; the central somatosensory pathway showed significant defects in both populations. We recorded a high incidence of brain-stem electrophysiological abnormalities in SCA2 patients; in particular, the masseter reflex was abnormal in all SCA2 patients, remaining intact in all SCA3 patients. The study of cortico-spinal pathway showed a greater percentage of abnormalities in both populations than in previous studies.

Conclusion: SCA2 is a model of sensory neuronopathy with central and peripheral axonopathy. Studies of brain-stem pathways show a higher incidence of abnormalities in SCA2 patients. SCA3 patients show major changes in the central somatosensory pathway with relative normality of the electroneurography. The masseter reflex was the most useful test in the differential diagnosis between both genotypes.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las ataxias cerebelosas con transmisión autosómica dominante son un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por ataxia cerebelosa lentamente progresiva como síntoma principal, causada por la degeneración del cerebelo y de sus conexiones aferentes y eferentes. En la mayoría de las familias se han detectado, además, evidencias clínicas y patológicas de afectación en otras estructuras del sistema nervioso tales como sistema extrapiramidal, oculomotor, sistema nervioso periférico y médula espinal¹. Los recientes estudios de genética molecular han detectado que el defecto molecular más frecuente es una expansión dinámica del triplete CAG que codifica para tractos de poliglutamina^{2,3}, habiéndose localizado 30 *loci* diferentes⁴ designados con el término "ataxia espinocerebelosa" (SCA1-30, acrónimo derivado de *spinocerebellar ataxia* en la literatura anglosajona).

La prevalencia de las SCA varía de unos países a otros, destacando en España un predominio de los genotipos SCA2 y SCA3^{2,5}. El objetivo principal de nuestro estudio fue identificar neurofisiológicamente las vías nerviosas alteradas, establecer las correlaciones de las alteraciones neurofisiológicas observadas con el tamaño de la expansión (CAG)

subyacente y determinar la posible contribución del estudio neurofisiológico al diagnóstico diferencial de los genotipos SCA2 y SCA3.

Pacientes y método

Se estudiaron aquellos pacientes con clínica de ataxia cerebelosa de inicio tardío cuyo estudio genético había demostrado la existencia de la mutación subyacente para SCA2 y SCA3. Asimismo, se estudiaron los miembros pertenecientes a la familia del "propósito" que presentaban la mutación, ya fueran portadores asintomáticos o sintomáticos. Para detalles del estudio molecular remitimos al lector a la referencia de Infante et al⁵. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Cantabria.

En definitiva, se estudiaron 10 pacientes (7 mujeres y 3 varones) de 6 familias SCA2 no relacionadas entre sí, con una edad media en el momento del estudio de $48,3 \pm 12,7$ años y una duración media de la enfermedad de $9,8 \pm 4,3$ años, y 12 miembros (3 mujeres y 9 varones) de tres familias SCA3, no relacionadas entre sí, con una edad media de $43,6 \pm 11,7$ años y una duración media de la enfermedad de $7,3 \pm 5,8$ años en el momento del estudio.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones para la edad media de los pacientes ni para la duración media de la enfermedad ($p > 0,05$).

Electromiografía

Se llevó a cabo con electrodos de aguja concéntricos que se insertaron en el vientre muscular del músculo *tibialis anterior* (TA), registrando potenciales de unidad motora, de los que analizamos duración y morfología. Además se registró también la actividad muscular espontánea y el patrón de máximo esfuerzo. Únicamente en dos de los pacientes SCA2 con mioquimias clínicas que realizó registro electromiográfico de la musculatura facial.

Electroneurografía

Se estudiaron los nervios mediano y peroneal mediante la estimulación en diferentes puntos de su trayecto con electrodos de superficie bipolar, registrando los potenciales motores con electrodos de superficie situando el activo sobre el vientre muscular y la referencia sobre la inserción tendinosa. Analizamos la amplitud del potencial motor, la latencia motora distal (LMD), la velocidad de conducción motora (VCM) y la latencia mínima de las ondas F. Tomamos como valores de normalidad los presentados por Preston y Shapiro⁶.

Se utilizó el método de registro ortodrómico para estudiar el componente sensitivo del nervio mediano, según el cual el potencial sensitivo fue registrado proximalmente al estímulo eléctrico. El estimulador que empleamos estaba formado por dos electrodos de anillo flexibles que se adaptan al perímetro de los dedos (primero y tercero) situando el ánodo en la falange distal y el cátodo 2 cm proximalmente. Únicamente empleamos el método de registro antidrómico al explorar el nervio sural, de este modo el potencial sensitivo fue registrado detrás del maléolo externo, ante un estímulo eléctrico (cátodo distal) que aplicamos 14 cm proximal al electrodo de registro. El potencial sensitivo en ambos nervios se registró con electrodos de superficie y los parámetros estudiados fueron la amplitud pico-pico del potencial sensitivo y la velocidad de conducción sensitiva (VCS).

Para los potenciales sensitivos de nervio mediano tomamos los valores de normalidad obtenidos en nuestro laboratorio, mientras que para el nervio sural empleamos los presentados por Preston y Shapiro⁶.

Potenciales evocados somatosensoriales

Se obtuvieron estimulando el nervio mediano en la muñeca situando los electrodos de registro en el área postrolándica contralateral (posiciones C3'/C4') y en la región cervical (Cv7) con referencia en la región frontal (Fpz). Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) de nervio tibial posterior se obtuvieron estimulando este nervio detrás del maléolo interno, registrando la respuesta 2 cm posterior al vértex cerebral (posición Cz'), también con referencia cefálica (Fpz). Analizamos la latencia y amplitud de los distintos componentes, así como el tiempo de conducción somatosensorial central (TCSC).

Empleamos como valores de normalidad los presentados por Chiappa⁷.

Estimulación magnética

Los potenciales evocados motores (PEM) se obtuvieron mediante estimulación magnética transcraneal (EMT), realizada con un equipo Magstim (Modelo 200 con High Power 90 mm Coil), sobre el córtex motor, la región cervical y lumbar con registro mediante electrodos de superficie situados en los músculos abductor *pollicis brevis* (APB) en extremidades superiores y extensor *digitorum brevis* (EDB) o TA en extremidades inferiores, en situación de reposo. Analizamos la latencia absoluta del PEM y el tiempo de conducción motora central (TCMC) por el método de la onda F descrito por Rossini et al⁸.

Empleamos la técnica y los valores de normalidad obtenidos en nuestro laboratorio y presentados por Calleja et al⁹.

Potenciales evocados visuales

Se registraron en las áreas occipitales (O1, Oz y O2) con referencia en Fz estimulando ambos ojos de forma independiente con una pantalla tipo damero (PEV-pattern). Analizamos latencia y amplitud de la onda P100.

Hemos tomado como referencia los valores de normalidad presentados por Chiappa⁷.

Potenciales evocados auditivos

Se obtuvieron aplicando un estímulo acústico a 80 dBnHL de intensidad con registro de la respuesta en la derivación lóbulo de la oreja ipsilateral (A1/ A2)- vértex (Cz). Analizamos las latencias absolutas e interpicos de los distintos componentes de la respuesta.

Hemos tomado como referencia los valores de normalidad presentados por Chiappa⁷.

Reflejo de parpadeo

Se obtuvo estimulando el nervio supraorbitario a su salida por el orificio frontal lateral. El registro se realizó simultáneamente, mediante electrodos de superficie situados en ambos músculos *orbicularis oculi*, analizando las latencias de las respuestas R1 y R2 ipsilateral al estímulo y la respuesta R2 contralateral al mismo.

Los valores de normalidad se tomaron de los presentados por Kimura et al¹⁰.

Reflejo mandibular

Para la obtención del reflejo mandibular empleamos un martillo de reflejos conectado al amplificador, mediante el cual aplicamos un estímulo mecánico sobre el mentón interponiendo un dedo del explorador. El registro se efectuó mediante electrodos de superficie situados sobre el músculo *masseter* (activo: vientre muscular; referencia: 2 cm por debajo del ángulo de la mandíbula) en ambos lados. Así obtuvimos de manera bilateral y simultánea al menos 10

Tabla 1 Nervio sural

SCA	Caso	Rep. CAG	Edad inicio (años)	Edad estudio (años)	VCS (m/s)	AMPL (μ V)
SCA2	1	37	52	60	45,8	3,84
SCA2	2	35	50	64	43,5	2,98
SCA2	3	41	22	35	43,8	5,98
SCA2	4	41	34	43	42	9,24
SCA2	5	43	28	40	40,9	1,2
SCA2	6	44	23	24	42,7	1,73
SCA2	7	37	28	44	50	2,73
SCA2	9	36	53	59	44,2	1,75
SCA2	10	38	42	51	47,2	4,58
SCA3	11	74	40	48	48,2	7,23
SCA3	12	74	41	46	43,6	7,38
SCA3	13	79	27	38	39,9	6,47
SCA3	14	67	55	68	48,1	7,07
SCA3	15	67	49	65	42,4	9,06
SCA3	16	70	-	39	44,7	8,3
SCA3	17	68	-	35	52,9	19,5
SCA3	18	72	-	33	50	13,6
SCA3	19	71	31	41	42,9	3,96
SCA3	20	71	35	38	48,3	5,98
SCA3	21	71	25	32	53,8	6,39
SCA3	22	71	31	41	48,8	9,7

VCS: velocidad de conducción sensitiva; AMPL: amplitud; -: asintomático.

respuestas consecutivas. Posteriormente, se valoró la existencia o no de respuesta refleja y la latencia de la misma.

Se tomaron como referencia los valores de normalidad presentados por Cruccu et al¹¹.

Análisis estadístico

Empleamos el paquete estadístico SPSS 8.0 para el cálculo de medias, desviación estándar y rango de todos los parámetros electrofisiológicos obtenidos. El estudio de regresión lineal y el coeficiente de correlación de Spearman nos permitieron determinar si existe algún tipo de relación (grado y dirección) entre los distintos parámetros electrofisiológicos obtenidos y el número de repeticiones CAG de la mutación subyacente, y para la comparación de medias entre ambas poblaciones (SCA2 vs SCA3) empleamos el test no paramétrico "U de Mann-Whitney" para muestras pequeñas. En la comparación de proporciones empleamos la prueba de Chi cuadrado aplicando el test exacto de Fisher. La significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$.

Resultados

El registro electromiográfico del músculo TA en los pacientes de SCA2 evidenció parámetros normales excepto en 2 (20%) casos en los que se registró un patrón neurógeno crónico. Asimismo, sólo 2 (16%) pacientes de SCA3 mostraron el mismo patrón en el registro electromiográfico del músculo TA.

Clínicamente se observaron mioquimias faciales en 6 (67%) pacientes de SCA2 y en un (8%) paciente de SCA3. El registro EMG de la musculatura facial evidenció descargas

repetitivas espontáneas de potenciales de unidad motora aislados y agrupados con una frecuencia de descarga de 22 Hz compatibles con mioquimias en dos pacientes de SCA2.

La electroneurografía presentó las anomalías más relevantes en el estudio del nervio sural, destacando una reducción en la amplitud del potencial sensitivo en 8 (88%) de los 9 pacientes de SCA2 estudiados frente a sólo 2 (16%) de los 12 pacientes de SCA3, con normalidad en la VCS (tabla 1). El análisis estadístico únicamente reveló que la amplitud de los potenciales sensitivos tanto de nervio mediano como sural eran significativamente menores en los pacientes de SCA2 ($p < 0,01$). No se encontró ninguna relación entre los parámetros obtenidos y el número de repeticiones CAG de la mutación.

Los PESS de nervio mediano presentaron anomalías en 7 (77%) pacientes de SCA2 y en 5 (42%) pacientes de SCA3, entre las que destaca la ausencia de alguno de los componentes de la respuesta (N20 y /o N13), el retraso de sus latencias y el incremento en el TCSC (N13-N20). Las anomalías en los PESS de nervio tibial posterior se detectaron en 8 (88%) pacientes de SCA2 y 8 (66%) pacientes de SCA3, destacando la ausencia de respuesta cortical P40, el retraso de la misma y/o la reducción en su amplitud. Todos los pacientes con anomalías en los PESS procedentes de extremidades superiores presentaron también anomalías en la respuesta procedente de extremidades inferiores. El análisis comparativo demostró que únicamente el TCSC se encontraba significativamente más prolongado en los pacientes de SCA2 ($p < 0,05$), no encontrando diferencias significativas para el resto de parámetros. Tampoco se encontró ninguna relación entre los parámetros obtenidos y el tamaño de la expansión.

El estudio de la vía córtico-espinal puso de manifiesto anomalías en 5 (55%) pacientes de SCA2 y en 3 (25%) pacien-

Tabla 2 Potenciales evocados auditivos

SCA	Caso	Rep. CAG	Edad inicio (años)	Edad estudio (años)	Potenciales evocados auditivos					
					Oído izquierdo			Oído derecho		
					Latencias (ms)			Latencias (ms)		
I	III	V	I	III	V					
SCA2	1	37	52	60	2,02	3,89	6,14	1,83	3,92	5,67
SCA2	2	35	50	64	2,3	4,15	6,27	2,15	4,03	7,29
SCA2	3	41	22	27	1,58	3,98	5,48	1,46	3,8	5,4
SCA2	4	41	34	43	1,85	A	5,86	1,69	4,23	5,56
SCA2	5	43	28	31	1,64	3,79	5,41	1,68	3,9	5,31
SCA2	6	44	23	24	1,89	3,72	5,74	2,02	4,15	5,63
SCA2	7	37	28	44	1,47	3,42	5,75	1,95	4,18	6,65
SCA2	8	35	60	60	A	A	A	A	A	6,68
SCA2	9	36	53	59	1,8	4,02	5,61	1,69	3,88	5,87
SCA2	10	38	42	51	1,8	4,2	7	1,65	3,79	6,34
SCA3	11	74	40	48	2,28	4,18	6,26	1,42	3,55	6,3
SCA3	12	74	41	46	1,86	4,41	6,2	2,0	3,61	6,36
SCA3	13	79	27	38	1,74	4,13	6,03	1,87	4,16	5,93
SCA3	14	67	55	68	A	4,29	6	2	4,35	6,27
SCA3	15	67	49	65	1,87	3,83	5,79	1,89	4	5,71
SCA3	16	70	-	39	2,04	4,67	5,98	2,07	4,23	5,81
SCA3	17	68	-	35	1,91	4,36	5,96	1,89	4,09	5,83
SCA3	18	72	-	33	1,99	4,2	5,93	1,75	4,11	5,77
SCA3	19	71	31	41	1,74	3,74	5,71	1,84	3,95	5,74
SCA3	20	71	35	38	2,09	4,28	6,01	1,96	3,99	5,76
SCA3	21	71	25	32	1,88	4,05	6,2	1,9	4,27	6,08
SCA3	22	71	31	41	1,98	4,38	5,88	1,74	4,3	5,86

A: ausencia de respuesta; -: asintomático.

tes de SCA3, que consistieron en la ausencia del PEM en extremidades inferiores y en incrementos del TCMC tanto en miembros superiores como inferiores. No se encontraron diferencias significativas para el TCMC entre ambas poblaciones, así como ninguna relación entre estos parámetros y el tamaño de la expansión.

En los pacientes de SCA2 estudiados, 5 (71%) presentaron anomalías en el estudio de la vía visual; en tres de ellos la amplitud de la respuesta P100 estaba reducida, en uno la latencia se hallaba prolongada y en el caso restante se detectaron ambas anomalías. En los pacientes de SCA3 sólo 2 (16%) presentaron una amplitud reducida para la onda P100. A pesar de ello, el análisis comparativo no demostró diferencias significativas para las dos variables (amplitud y latencia) estudiadas. El análisis estadístico tampoco demostró una relación significativa entre estas variables y el tamaño de la expansión subyacente.

Los potenciales evocados auditivos (PEAT) presentaron alteraciones en 4 (40%) pacientes de SCA2 y en 2 (17%) pacientes de SCA3, entre las que destacan un retraso de las latencias absolutas y/o interpicos de alguno de los componentes de la respuesta junto a una mala replicabilidad de la misma (tabla 2). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre ambas poblaciones, ni una relación significativa entre estas variables y el tamaño de la mutación.

En el estudio del reflejo de parpadeo se detectaron anomalías en 6 (67%) de los 9 pacientes con la mutación SCA2 estudiados; en 4 de ellos las anomalías se correspondían con

un retraso en la latencia de los componentes polisinápticos de la respuesta y en los otros dos el retraso se detectó en la respuesta directa R1. En los pacientes SCA3 sólo se apreció un retraso en la respuesta polisináptica R2 contralateral en 2 (17%) pacientes (tabla 3). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambas poblaciones para las latencias de los distintos componentes del arco reflejo.

Finalmente, el reflejo mandibular fue patológico en los 9 (100%) pacientes de SCA2 estudiados; no se obtuvo reflejo en 8 de ellos y en el restante se esbozaba una respuesta de amplitud reducida (< 0,1 mV) y latencia prolongada bilateralmente (11,1 y 11,2 ms). Por el contrario, los 12 (100%) pacientes de SCA3 explorados presentaron un reflejo mandibular normal (latencia < 10 ms) (tabla 4). El análisis comparativo de proporciones entre ambas poblaciones SCA2 y SCA3 mostró una diferencia significativa ($p < 0,001$).

Discusión

En la mayoría de los pacientes de SCA2 apreciamos signos electrofisiológicos compatibles con una neuropatía sensitiva en axonopatía periférica. Estos resultados coinciden en gran medida con las anomalías del sistema nervioso periférico descritas en pacientes con atrofia olivopontocerebelosa¹²⁻¹⁶ y en pacientes genéticamente tipificados como SCA2¹⁷⁻²⁰. También están en concordancia

Tabla 3 Nervio facial y reflejo de parpadeo

SCA	Caso	Rep. CAG	Edad (años)		Nervio facial				Reflejo de parpadeo					
					LMD (ms)		Amplitud (mV)		Supraorbitario izquierdo			Supraorbitario derecho		
			Inicio	Estudio	Izdo	Dcho	Izdo	Dcho	Latencia (ms)			Latencia (ms)		
									R1	R2i	R2c	R1	R2i	R2c
SCA2	1	37	52	60	3,2	3,1	1,06	1,55	11	40,1	44,8	10,2	37,3	42,4
SCA2	2	35	50	64	3,8	2,8	0,68	0,52	11,7	38,6	47,2	8,8	39,3	34,8
SCA2	3	41	22	35	4,7	4,6	0,53	0,68	9,7	47,7	49,3	8,2	43,2	46,3
SCA2	4	41	34	43	2,5	3,6	1,33	0,66	13,7	32,7	34,9	10,2	33,3	35,7
SCA2	5	43	28	40	3,4	3	0,31	0,19	8,3	34	36,8	13,3	37,4	38,6
SCA2	6	44	23	26	3,4	3,4	0,58	0,55	11,5	31,2	34,1	12,8	34,6	37,2
SCA2	7	37	28	44	3	2,4	0,63	0,63	9,6	32,8	35,2	9,8	34	30
SCA2	9	36	53	59					11,3	32,8	34,4	10,8	32,6	35,3
SCA2	10	38	42	51					11,1	50,3	47,8	10,6	42,3	42,6
SCA3	11	74	40	48	3,1	2,1	1	0,7	10,7	33,4	36,6	12,1	34,6	34,9
SCA3	12	74	41	46	3,3	3,2	1,25	0,91	12	29,2	31,1	11,2	36	34,7
SCA3	13	79	27	38	3,4	4,1	1,34	1,21	9,4	33,7	32,4	12,6	34,5	35,1
SCA3	14	67	55	68	3,1	3,1	2	2,04	10,6	38,1	38,9	10,3	33	34,1
SCA3	15	67	49	65	3,1	3,4	0,64	0,39	9,7	36,9	38,1	9,2	36,7	41,4
SCA3	16	70	-	39	2,82	3,2	2,48	2,5	11,8	38,9	44,7	9,3	34,2	35,4
SCA3	17	68	-	35	2,35	2,45	1,91	2,09	9,3	34,7	35,6	10,7	37,6	37,7
SCA3	18	72	-	33	2,16	3,03	1,66	1,41	8,2	33,1	33,2	9,5	30,2	30,6
SCA3	19	71	31	41	2,28	2,82	1,08	1,22	10,5	32,2	35,1	9,9	37,8	44,7
SCA3	20	71	35	38	3,35	3,15	0,47	0,29	10,9	30,4	31,3	8,8	31,5	32,6
SCA3	21	71	25	32	2,2	1,85	0,99	1,71	9,8	34,2	37,2	10,3	36,5	41,3
SCA3	22	71	31	46	3,6	2,7	1,28	0,91	10,4	36,7	35,1	8,8	34,8	35

Dcho: derecho; Izdo: izquierdo; R2i: R2 ipsilateral; R2c: R2 contralateral; -: asintomático.

Tabla 4 Reflejo mandibular

SCA	Caso	Rep. CAG	Edad inicio (años)	Edad estudio (años)	Latencia	
					Derecho	Izquierdo
SCA2	1	37	52	60	A	A
SCA2	2	35	50	64	11,1	11,2
SCA2	3	41	22	32	A	A
SCA2	4	41	34	43	A	A
SCA2	5	43	28	40	A	A
SCA2	6	44	23	26	A	A
SCA2	7	37	28	44	A	A
SCA2	9	36	53	59	A	A
SCA2	10	38	42	51	A	A
SCA3	12	74	41	46	8,4	8,7
SCA3	13	79	27	38	8,6	8,5
SCA3	14	67	55	68	9,3	9,8
SCA3	15	67	49	65	7,8	7,3
SCA3	16	70	-	39	9,3	8,8
SCA3	17	68	-	35	8,6	9,5
SCA3	18	72	-	33	9,3	7,6
SCA3	19	71	31	41	8,2	9,2
SCA3	20	71	35	38	9,8	9,05
SCA3	21	71	25	32	7,8	9,6
SCA3	22	71	31	46	8,9	8,1

A: ausencia de respuesta; -: asintomático.

con los hallazgos histológicos detectados en las necropsias de pacientes con dichas neurodegeneraciones, como son la pérdida de neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, con la consiguiente degeneración de las fibras mielínicas de grueso y mediano calibre de las raíces dorsales y de las columnas posteriores de la médula espinal^{14,16,17,21,22}. En nuestros pacientes de SCA3 apenas hemos encontrado signos de neuropatía periférica, a diferencia de lo descrito por otros autores^{18-21,23-26}. Creemos que estas discrepancias pueden deberse a la gran variabilidad fenotípica de esta enfermedad, pues sólo 2 de los 12 pacientes SCA3 podrían englobarse en el subtipo III, caracterizado por presentar signos prominentes de polineuropatía distal.

En ambos genotipos SCA2 y SCA3 encontramos anomalías en la vía somatosensorial similares a las descritas previamente por otros autores en pacientes de SCA2^{18,19,27-29} y de SCA3^{23,29}. Estas alteraciones se han relacionado con la pérdida de fibras de las columnas dorsales de la médula espinal detectada en la autopsia de pacientes SCA2^{30,31} y SCA3^{32,33}.

Nuestros resultados sugieren que la afectación de la vía córtico-espinal, tanto en pacientes SCA2 como SCA3 es más frecuente de lo descrito hasta este momento^{28,29,34,35}. Creemos que esta discordancia puede deberse a la evaluación de la vía en extremidades superiores e inferiores, puesto que la severidad del proceso patológico parece depender de la longitud de los tractos motores²⁸. Otro factor a tener en cuenta es la duración de la enfermedad pues sabemos que la afectación de la vía córtico-espinal depende del momento evolutivo del proceso degenerativo^{36,37}. De hecho, en nuestro estudio, hemos observado que aquellos pacientes con anomalías en la vía córtico-espinal fueron los que presentaban un cuadro clínico de mayor duración (hasta 16 años).

Un importante número de pacientes de SCA2 mostraron anomalías en los PEV que coinciden con los hallazgos descritos por autores como Perreti et al²⁸ y discrepan con otros autores como Abele et al²⁹ y Velázquez et al¹⁸, cuyos estudios demostraron una tendencia a la conservación de la vía visual de estos pacientes. En esta variabilidad pueden influir las diferencias metodológicas de la técnica empleada para la obtención de los PEV. Aunque no hay estudios neuropatológicos de la vía visual en estos pacientes, Abele et al²⁹ sugieren que las alteraciones del PEV pueden estar relacionadas con una pérdida de fibras mielínicas de grueso y mediano calibre en el nervio óptico. En SCA3 nuestros resultados sugieren una conservación de la vía visual coincidiendo con los resultados presentados previamente^{23,29}.

Casi la mitad de nuestros pacientes de SCA2, frente a una minoría de pacientes de SCA3, mostraron alteraciones en los PEAT que sugieren la presencia de una afectación difusa de la vía auditiva, tanto del componente periférico como de la parte tronco-encefálica de la misma. Estos hallazgos son similares a los descritos por Perreti et al²⁸ y Abele et al²⁹. La alta incidencia de anomalías en los pacientes de SCA2 se ha asociado con la presencia de importantes alteraciones tronco-encefálicas en los estudios anatomopatológicos y de neuroimagen.

La totalidad de nuestros pacientes de SCA2 presentaron alteraciones en el reflejo mandibular³⁸, y aunque la mayoría de estos pacientes presentaron signos sugestivos de neuropatía, esta no puede ser la responsable de dichas alteraciones puesto que las fibras que constituyen la vía aferente del arco reflejo están situadas en el núcleo mesencefálico del trigémino (tronco cerebral) y no en los ganglios craneo-espinales³⁹. Así, la alteración patológica responsable podría encontrarse en el propio tronco cerebral, hecho

que se puede apoyar en los hallazgos anatomopatológicos descritos en pacientes SCA2, en los que se han detectado una pérdida acusada de motoneuronas en todos los núcleos del trigémino^{21,31}; contrariamente no se han descrito tales anomalías en los estudios anatómo-patológicos realizados a pacientes de SCA3^{32,33,40,41}, lo cual se correlaciona con la presencia del reflejo mandibular intacto en todos los pacientes de SCA3 de nuestro estudio.

Las anomalías halladas en el reflejo de parpadeo de la mayoría de nuestros pacientes de SCA2 tampoco se pueden relacionar con una neuropatía, puesto que las fibras que constituyen la vía aferente, aunque se encuentran en el ganglio de Gasser, son fibras de medio y pequeño calibre que no se ven afectas en este proceso. Ello nos induce a pensar que la causa responsable de estas anomalías se encuentra localizada en el tronco cerebral, concretamente en los núcleos principal y espinal del trigémino, que como ya hemos visto se hallan severamente dañados en los pacientes de SCA2³¹.

Finalmente, el registro electromiográfico corroboró la presencia clínica de mioquimias faciales en los pacientes de SCA2. Según los estudios de Valls-Solé et al⁴² podemos sugerir que la alta incidencia de mioquimias faciales se debe a una hiperexcitabilidad neuronal tronco-encefálica, mientras que la baja incidencia de las mismas junto con la escasa afectación de los reflejos tronco-encefálicos en pacientes de SCA3 estaría acorde con las escasas alteraciones de las estructuras tronco-encefálicas que presentan estos pacientes.

Conclusiones

La vía somatosensorial y el componente sensitivo del nervio periférico fueron los sistemas que con más frecuencia se encontraron afectados en los pacientes de SCA2, corroborando que SCA2 es compatible con una neuropatía sensitiva con axonopatía central y periférica. A este hecho podemos añadir la elevada incidencia de alteraciones detectadas en el estudio de las vías tronco-encefálicas, que están en consonancia con las importantes anomalías apreciadas en estas estructuras en los estudios anatómo-patológicos y de neuroimagen en este genotipo.

En los pacientes de SCA3 detectamos alteraciones en la vía somatosensorial en dos tercios de los pacientes con conservación del sistema nervioso periférico. Esta discrepancia respecto a estudios previos podría deberse a la gran variabilidad fenotípica de la mutación SCA3; de hecho en nuestra serie sólo dos casos pertenecían al subtipo III. Del mismo modo que el sistema nervioso periférico, el estudio de las vías nerviosas tronco-encefálicas (PEAT, reflejo mandibular y de parpadeo) fue normal en la mayoría de los pacientes SCA3, de acuerdo con la relativa preservación del tallo cerebral en este genotipo.

Nuestros resultados sugieren que la afectación de la vía córtico-espinal es más frecuente de lo reportado por otros autores en ambos genotipos, probablemente porque para su demostración es preciso evaluar las vías motoras centrales de miembros superiores e inferiores.

Comparando los resultados en SCA2 y SCA3 no hemos encontrado diferencias significativas en los estudios de las vías somatosensorial y córtico-espinal; los estudios de la vía

auditiva y del reflejo de parpadeo mostraron un mayor porcentaje de alteraciones en SCA2, pero la diferencia tampoco fue significativa.

Finalmente, la alteración del reflejo mandibular en todos los pacientes SCA2 frente a su conservación en todos los SCA3 hace que esta sencilla exploración pueda ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de ambos genotipos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Srta. Rosario Repoila, por la asistencia técnica.

Bibliografía

- Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of eleven families, including descendants of the "Drew family of Walworth". *Brain*. 1982;105:1–28.
- Pujana MA, Corral J, Gratacós M, Combarros O, Berciano J, Genis D. Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: genetic analysis of familial and sporadic cases. *Hum Genet*. 1999;104:516–22.
- Subramony SH, Vig PJS, McDaniel DO. Dominantly inherited ataxias. *Semin Neurol*. 1999;19:419–25.
- Dueñas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain*. 2006;129:1357–70.
- Infante J, Combarros O, Volpini V, Corral J, Llorca J, Berciano J. Autosomal dominant dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005;111:391–9.
- Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 1998.
- Chiappa KH. *Evoked potentials in clinical medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1990.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol*. 1994;91:79–92.
- Calleja J, Valle E. Conducción motora central y periférica. Estudio de un grupo control mediante estimulación magnética. *Rev Neurofisiol Clin*. 1993;6:125–34.
- Kimura J, Powers JM, Van Allen MW. Reflex responses of the orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: study in normal subjects and in peripheral facial nerve paresis. *Arch Neurol*. 1969;21:193.
- Cruccu G, Inghilleri M, Fraioli B, Guidetti B, Manfredi M. Neurophysiologic assessment of trigeminal function after surgery for trigeminal neuralgia. *Neurology*. 1987;37:631–8.
- Rossi A, Ciacci G, Federico A, Mondelli M, Rizzuto N. Sensory and motor peripheral neuropathy in olivopontocerebellar atrophy. *Acta Neurol Scand*. 1986;73:363–71.
- Carenini L, Finocchiaro G, Di Donato S, Visciani A, Negri S. Electromyography and nerve conduction study in autosomal dominant olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol*. 1984;231:34–7.
- McLeod JG, Evans WA. Peripheral neuropathy in spinocerebellar degenerations. *Muscle Nerve*. 1981;4:51–61.

15. Bennett RH, Ludvigson P, DeLeon G, Berry G. Large-fiber sensory neuropathy in autosomal dominant spinocerebellar degeneration. *Arch Neurol.* 1984;41:175–8.
16. Cruz-Martínez A, Anciones B, Ferrer MT, Díez Tejedor E, Pérez Conde MC, Barreiro P. Electrophysiologic study in olivopontocerebellar atrophy. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1987;27:67–71.
17. Velázquez L, Medina E. Evaluación neurofisiológica en pacientes afectados por ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol.* 1998;27:921–6.
18. Velázquez L, Medina E. Características electrofisiológicas en familiares asintomáticos de enfermos con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol.* 1998;160:955–63.
19. Velázquez L, Medina E, Álvarez A, Santo N, García R, Oliveros N, et al. Estudio clínico-neurofisiológico de 70 enfermos con ataxia espinocerebelosa tipo 2. *Rev Neurol.* 2000;30:109–15.
20. Van de Warrenburg BP, Notermans NC, Schelhaas HJ, Van Alfen N, Sinke R, Knoers NV, et al. Peripheal nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Arch Neurol.* 2004;61:257–61.
21. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117 cases. *J Neurol Sci.* 1982;53:253–72.
22. Chokroverty S, Duvoisin RC, Sachdeo R, Sayen K, Lepore F, Nicklas W. Neurophysiologic study of olivopontocerebellar atrophy with or without glutamate dehydrogenase deficiency. *Neurology.* 1985;35:652–9.
23. Colding-Jorgensen E, Sorensen SA, Hasholt L, Lauritzen M. Electrophysiological findings in a Danish family with Machado-Joseph disease. *Muscle Nerve.* 1996;19:743–50.
24. Klockgether T, Schöls L, Abele M, Bürk K, Topka H, Andres F, et al. Age related axonal neuropathy in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease (SCA3/MJD). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:222–4.
25. Soong B, Liu K. Correlation of peripheral nerve fiber loss and trinucleotide repeats in Machado-Joseph disease. *Can J Neurol Sci.* 1998;25:59–63.
26. Arpa J, García-Planells J, Soler R, Cruz-Martínez A, de Sarria-Lucas MJ, López-Pajares R, et al. Enfermedad de Machado-Joseph en una familia española: datos neurofisiológicos y estudio de la neuropatía. *Neurología.* 2000;15:213–21.
27. Velázquez L, Almaguer-Mederos L, Santos-Falcón N, Hechevarría-Pupo R, Sánchez-Cruz G, Paneque-Herrera M. Ataxia espinocerebelosa tipo 2 en Cuba, Estudio del fenotipo electrofisiológico y su correlación con las variables clínicas y moleculares. *Rev Neurol.* 2001;12:1129–36.
28. Perretti A, Santoro L, Lanzillo B, Filla A, De Michele G, Barbieri F, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: multimodal electrophysiological study and comparison between SCA1 and SCA2 patients. *J Neurol Sci.* 1996;142:45–53.
29. Abele M, Bürk K, Andres R, Topka H, Laccone F, Bösch S, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain.* 1997;120:2141–8.
30. Dürr A, Smadja D, Cancel G, Lezin A, Stevanin G, Mikol J, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain.* 1995;118:1573–81.
31. Rub U, Schultz C, Tredici K, Gierga K, Reifemberger G, de Vos RA, et al. Anatomically based guidelines for systematic investigation of the central somatosensory system and their application to a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) patient. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003;29:418–33.
32. Takiyama Y, Oyanagi S, Kawashima S, Sakamoto H, Saito K, Yoshida M, et al. A clinical and pathological study of a large Japanese family with Machado-Joseph disease tightly linked to de DNA markers on chromosome 14q. *Neurology.* 1994;44:1302–8.
33. Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular and neuropathological features. *Ann Neurol.* 1996;39:490–9.
34. Schöls L, Amoiridis G, Langkafel M, Schöls S, Przuntek H. Motor evoked potentials in the spinocerebellar ataxias type 1 and type 3. *Muscle Nerve.* 1997;20:226–8.
35. Yokota T, Sasaki H, Iwabuchi K, Shiojiri T, Yoshino A, Otagiri A, et al. Electrophysiological features of central motor conduction in spinocerebellar atrophy type 1, type 2, and Machado-Joseph disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:530–4.
36. Giuffrida S, Saponara R, Restivo DA, Tovato Salinaro A, Tomarchio L, Pugliares P, et al. Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol.* 1999;246:383–8.
37. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nordase A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol (Berl).* 1999;97:306–10.
38. García A, Álvarez S, Infante J, Berciano J. Masseter reflex in the study of spinocerebellar ataxia type 2 and type 3. *Muscle Nerve.* 2009;40:640–2.
39. Ongerboer de Visser BW. Trigemino-facial and trigemino-trigeminal reflex circuits. En: Valls-Solé J, Tolosa E, editors. *Brainstem reflexes and functions.* Madrid: Litofinter; 1998. p. 67–77.
40. Kanda T, Isozaki E, Kato S, Tanabe H, Oda M. Type III Machado-Joseph disease in a Japanese family: a clinicopathological study with special reference to the peripheral nervous system. *Clin Neuropathol.* 1989;8:134–41.
41. Kinoshita A, Hayashi M, Oda M, Tanabe H. Clinicopathological study of the peripheral nervous system in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci.* 1995;130:48–58.
42. Valls-Solé J, Lou J-S, Hallett M. Brainstem reflexes in patients with olivopontocerebellar atrophy. *Muscle Nerve.* 1994;17:1439–48.