

Alteraciones de los movimientos oculares sacádicos en las enfermedades poliglutamínicas

Saccadic eye movements abnormalities in polyglutamine diseases

Rodríguez-Labrada Roberto,* Velázquez-Pérez Luis*

* Departamento de Neurofisiología Clínica, Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba.

RESUMEN

Las enfermedades poliglutamínicas comprenden un conjunto de desórdenes neurodegenerativos causados por la expansión del número de repeticiones del trinucleótido *citocina-adenina-guanina* (CAG) en regiones codificables de genes específicos. Unas de las principales manifestaciones fenotípicas de estas entidades son las alteraciones de los movimientos oculares sacádicos. Estos movimientos permiten cambiar, de manera rápida y precisa, la atención de un objeto en la escena visual hacia otro, sin perturbar la agudeza visual. Su generación depende de un extenso circuito corticosubcortical y han sido ampliamente utilizados como herramientas en investigaciones clínicas y básicas del SNC. En el presente trabajo se realiza una actualización del conocimiento sobre las alteraciones de los movimientos oculares sacádicos en las enfermedades poliglutamínicas, haciendo énfasis en su utilidad para el diagnóstico y la identificación de biomarcadores. En conclusión, las alteraciones sacádicas en las enfermedades poliglutamínicas reflejan la vulnerabilidad de este sistema oculomotor a las expansiones de CAG. Su estudio permite identificar parámetros útiles para el diagnóstico temprano, así como biomarcadores para la evaluación de terapias. Sin embargo, se necesitan otros estudios para profundizar en la fisiopatología de estas alteraciones.

Palabras clave: Cuba, movimientos oculares sacádicos, enfermedades poliglutamínicas, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Huntington, repeticiones de CAG.

ABSTRACT

Polyglutamine diseases comprise a group of neurodegenerative diseases caused by expansion of cytosine-adenine-guanine (CAG) repeats in coding regions of specific genes. Among its phenotypical features, the saccadic abnormalities are very common. Saccades allow us to shift, rapidly and accurately, the attention from a target to other in the visual scene. Saccadic eye movements are generated by an extensive cortical-subcortical circuitry and they are usually used as important tools in basic and clinical researches of nervous central system. This paper presents an updated review of saccadic abnormalities in polyglutamine diseases, emphasizing in the usefulness of these features for diagnosis and disease biomarkers identifications. Saccadic abnormalities in polyglutamine diseases point out the marked vulnerability of saccadic system to CAG expansions. Its study allows us to identify useful parameters for early diagnosis and disease biomarkers for therapies evaluation. Nevertheless, other studies are mandatory to get deep into the pathophysiology of these oculomotor abnormalities.

Key words: CAG repeats, Cuba, Huntington disease, polyglutamine diseases, saccadic eye movements, spinocerebellar ataxias.

Correspondencia: Roberto Rodríguez Labrada
Carretera Central km 5½ Vía Habana. Holguín, Cuba, C.P. 80 100.
Correo electrónico: robertrl1981@gmail.com

Prof. Luis Velázquez Pérez, PhD
Carretera Central km 5½ Vía Habana. Holguín, Cuba, C.P. 80 100.
Correo electrónico: velazq63@yahoo.com

Artículo recibido: Enero 21, 2013.
Artículo aceptado: Abril 20, 2013.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades poliglutamínicas incluyen un conjunto de desórdenes neurodegenerativos causados por la expansión del número de repeticiones del trinucleótido citosina-adenina-guanina (CAG) en regiones traducibles de diversos genes. Estas expansiones implican la expresión de un dominio poliglutamínico anormal en las proteínas correspondientes, las que adquieren propiedades tóxicas sobre diversos grupos neuronales y por tanto causan la muerte celular.¹

Actualmente se conocen nueve enfermedades humanas causadas por expansiones poliglutamínicas. Éstas agrupan a la enfermedad de Huntington,² la atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy,³ la atrofia dentatorubro-palidoluisiana⁴ y seis formas moleculares de ataxias espinocerebelosas (SCAs, del inglés *Spinocerebellar ataxias*): SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17.^{5,6}

Estas enfermedades comparten varios rasgos clínicos, genéticos, histopatológicos y fisiopatogénicos,⁷ que permiten distinguir las entre otros desórdenes neurodegenerativos. A su vez, cada una posee características fenotípicas y genotípicas distintivas que son de gran utilidad para su diagnóstico (*Tabla 1*).

Unas de las características más frecuentes en los pacientes con enfermedades poliglutamínicas son los trastornos oculomotores.⁸⁻¹⁰ Éstos incluyen alteraciones de los movimientos que garantizan el desplazamiento y el mantenimiento de la mirada. En el primer grupo se incluyen los movimientos oculares sacádicos y de persecución lenta, mientras que en el segundo aparecen los reflejos optoquinético y vestibulocular.¹¹ Entre éstos, el estudio de las alteraciones sacádicas posee una importancia adicional, debido a su utilidad en la evaluación de diferentes funciones cerebrales en estado normal y patológico.¹² Aunque los estudios sobre las alteraciones sacádicas en las enfermedades poliglutamínicas se iniciaron en la década de 1960,⁹ éstos han sido poco sistemáticos; lo que unido al reducido

número de trabajos de revisión publicados, justifica la necesidad de realizar esta revisión bibliográfica actualizada. Se enfatiza en las características generales y la fisiología de estos movimientos, así como su utilidad en el diagnóstico y la identificación de biomarcadores. En tal sentido, se realizó una revisión de la bibliografía existente en las bases de datos *Medline*, *Scopus* y *Google Scholar*, en el periodo comprendido entre enero de 1960 y septiembre de 2012.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA OCULAR SACÁDICO

Las sácadas o sacudidas oculares son los movimientos más rápidos y coordinados que realizan nuestros ojos. Éstas permiten cambiar la atención de un objeto en la escena visual hacia otro de manera rápida y precisa para no perturbar la agudeza visual.¹³

Para su estudio, los movimientos oculares sacádicos se dividen en sácadas automáticas (fases rápidas del nistagmo), espontáneas, reflejas y voluntarias. Estas últimas forman parte de la actividad conductual propositiva e implican un elevado procesamiento cognitivo para decidir cuándo y hacia dónde realizar un movimiento ocular. A su vez, éstas se subdividen en sácadas a la orden, predictivas, memorizadas y antisácadas.¹³

La evaluación de los movimientos oculares sacádicos puede realizarse a través del examen clínico de la función oculomotora y mediante la electroculografía. Esta técnica electrofisiológica se basa en la medición del potencial corneo-retiniano que se genera por los cambios de posición ocular y brinda información cuantitativa sobre la velocidad, duración, latencia y precisión de los movimientos. En el caso específico de las antisácadas, se le pide al paciente que realice un movimiento ocular sacádico en sentido contrario al del estímulo y se evalúa la tasa de errores cometidos y su porcentaje de corrección, entre otros parámetros.¹¹ Estas características convierten a la electroculografía en un método de diagnóstico eficaz para evaluar la función oculomotora y en una herramienta

Tabla 1. Principales características genotípicas y fenotípicas de las enfermedades poliglutamínicas.

Enfermedad poliglutamínica	Locus/Gen/Proteína	Dianas patológicas	Manifestaciones clínicas
Enfermedad de Huntington	4p16.3/ IT15/Huntingtina	Estriado, corteza cerebral.	Corea, impersistencia motora, distonía, trastornos psiquiátricos.
SCA1	6p22-p23/ ATXN1/Ataxina 1	Tracto espinocerebeloso, neuronas de Purkinje y oliva inferior.	Síndrome cerebeloso, polineuropatía.
SCA2	12q24.1/ ATXN2/Ataxina 2	Neuronas de Purkinje, oliva inferior, sustancia nigra y núcleos pontinos.	Síndrome cerebeloso, enlentecimiento sacádico, polineuropatía sensitiva.
SCA3	14q24.3-q32/ ATXN3/Ataxina 3	Sistema subtálamo-pálido, neuronas de Purkinje y núcleo dentado.	Síndrome cerebeloso, nistagmos, distonía.
SCA6	19p13.1-13.2/ CACNA1A/ CACNA1A	Neuronas de Purkinje.	Síndrome cerebeloso "puro".
SCA7	3p21.1-p12/ ATXN7/Ataxina 7	Neuronas de Purkinje, oliva inferior, fotorreceptores.	Síndrome cerebeloso, pérdida de visión.
SCA17	6p27/ TBP/ TBP	Estriado y neuronas de Purkinje.	Síndrome cerebeloso, demencia, epilepsia
Atrofia dentatorubro-palidoluisiana	12p12/ ATN1 /Atrofina 1	Sistemas dentatorubral y palidoluisiano.	Ataxia, epilepsia, coreoatetosis.
Atrofia muscular espinobulbar	Xq11-q12/ Receptor de andrógeno	Motoneuronas bulbares y del asta anterior.	Contracturas musculares, arreflexia, fasciculaciones.

ATXN: Ataxina. **ATN:** Atrofina. **CACNA1A:** Subunidad 1A del canal de calcio. **TBP:** TATA-binding protein.

importante para el estudio de la actividad normal y patológica del cerebro.¹⁴

La generación y el control de los movimientos oculares sacádicos se realiza por un conjunto de estructuras corticales y subcorticales, interrelacionadas en diversos circuitos corticocorticales y corticosubcorticales (*Figura 1*).¹⁵ Se conoce que la información que llega a la corteza visual primaria procedente de la retina es procesada y enviada hacia estructuras corticales superiores, ubicadas en los lóbulos frontal y parietal. Estas participan en el planeamiento y programación de las sácadas y envían información directamente hacia el colículo superior, o a través de los ganglios basales en el caso de la corteza frontal. El colículo superior es un centro crucial en la génesis de los movimientos sacádicos, pues genera la señal desencadenante para la desinhibición de los circuitos premotores del tallo cerebral y codifica la magnitud y dirección del desplazamiento ocular deseado, a través del *núcleo reticular tegmentis pontis* (NTRP),^{12,13,15} el que produce la inhibición de las neuronas omnipausas, localizadas en el núcleo intersticial del Rafe, y por tanto suprime la actividad tónica inhibitoria que ejercen estas sobre los circuitos premotores durante la fijación ocular.

Los circuitos premotores del tallo cerebral que participan en la generación de las sácadas horizontales se localizan en la formación reticular paramediana del puente (FRPP), mientras que las sácadas verticales y torsionales se generan en el núcleo intersticial del fascículo longitudinal medial del mesencéfalo (NiFLM). Estas estructuras generan los patrones de inervación fásicos necesarios para la contracción de los músculos oculomotores y el desarrollo del movimiento ocular rápido. Adicionalmente, éstas generan un patrón de inervación tónico, conocido como integración neural, el que posibilita el mantenimiento de la mirada en posición ocular excéntrica e implica a los núcleos *prepósito hipoglossi* (NPH), vestibular medial (NVM) e intersticial de Cajal.^{11,15}

En el cerebelo, las regiones relacionadas con los movimientos oculares sacádicos incluyen al vermis oculomotor (lóbulos VI y VII del vermis dorsal) y la región caudal del núcleo fastigio. Estas estructuras establecen un circuito importante con el colículo superior y el tallo cerebral, que permite la corrección de la amplitud sacádica y garantiza su rápida adaptación. Para ello, el vermis oculomotor recibe aferencias de fibras musgosas procedentes del NTRP y de fibras trepadoras originadas en la oliva inferior. Las primeras conducen los comandos motores generados en el colículo superior y las segundas envían información sobre el error motor a corregir. Las neuronas del núcleo fastigio activan a las células del circuito premotor contralateral.^{16,17}

En los ganglios basales, la actividad relacionada con los movimientos sacádicos depende del núcleo caudado y su inervación sobre la sustancia nigra reticulada (SNr) a través de las vías directa e indirecta. La activación de la vía directa forma un haz de doble inhibición *núcleo caudado-SNr-colículo superior*, que provoca la desinhibición de este último y, por tanto, facilita la iniciación de las sácadas por el mecanismo antes explicado. La vía indirecta produce la inhibición del globo pálido externo, con la consiguiente desinhibición del núcleo subtalámico,

la activación de la SNr y la supresión del colículo superior, lo que previene el desarrollo de sácadas durante la fijación ocular.^{18,19}

Las alteraciones de los movimientos oculares sacádicos obedecen a diversas causas, como las lesiones estáticas o degenerativas del sistema oculomotor, el efecto tóxico de algunos medicamentos y el envejecimiento. Entre las alteraciones más frecuentes aparece la disminución de la velocidad sacádica, generalmente relacionada con lesiones periféricas en los nervios y músculos oculomotores o lesiones centrales a nivel de los circuitos premotores del tallo cerebral u otras estructuras. Por su parte, las alteraciones de la precisión de los movimientos sacádicos, conocidas genéricamente como dismetrías sacádicas, resultan de daños en las estructuras cerebelosas. Cuando las sácadas no alcanzan la amplitud deseada, se clasifican como hipometrías y cuando superan la posición ocular deseada se conocen como hipermetrías sacádicas. El incremento de la latencia sacádica o retardo en la iniciación de estos movimientos depende de muchos factores fisiológicos y experimentales, así como de lesiones en las estructuras corticales y subcorticales que participan en la iniciación y generación de los movimientos sacádicos.^{20,21}

ALTERACIONES DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES SACÁDICOS EN ENFERMEDADES POLI GLUTAMÍNICAS

Enfermedad de Huntington (EH)

El primer informe sobre las alteraciones de los movimientos sacádicos en la EH data de 1967 cuando Starr observó una notable disminución de la velocidad sacádica en tres pacientes.²² Estudios posteriores identificaron otras alteraciones más frecuentes, relacionadas con déficits en la supresión e iniciación de estos movimientos, las que se evidencian por el incremento de la tasa de errores antisacádicos y el aumento de la latencia sacádica respectivamente.²³⁻²⁵ Estas alteraciones muestran una estrecha correlación con el grado de deterioro clínico de los pacientes y por tanto constituyen biomarcadores de progresión para esta entidad nosológica.²⁵

Los déficits de la supresión e iniciación de las sácadas pueden ser explicados por los cambios neurodegenerativos que ocurren en la corteza frontal y en los ganglios basales. Se sugiere que las alteraciones de la supresión sacádica son resultado de la degeneración de la vía indirecta de los ganglios basales, mientras que el retardo en la iniciación de los movimientos sacádicos se relaciona con las alteraciones de la vía directa.^{18,19,25}

La disminución de la velocidad de los movimientos sacádicos aparece en 60% de los pacientes con EH. En los casos con menor duración de la enfermedad, predomina el enlentecimiento sacádico en el plano vertical, mientras que en los pacientes en estadios más avanzados, éste alcanza el plano horizontal.^{23,26}

Varios autores han evaluado los movimientos oculares sacádicos en portadores asintomáticos de la mutación causante de la EH. Estos estudios han encontrado un retardo significativo en la iniciación de los movimientos oculares

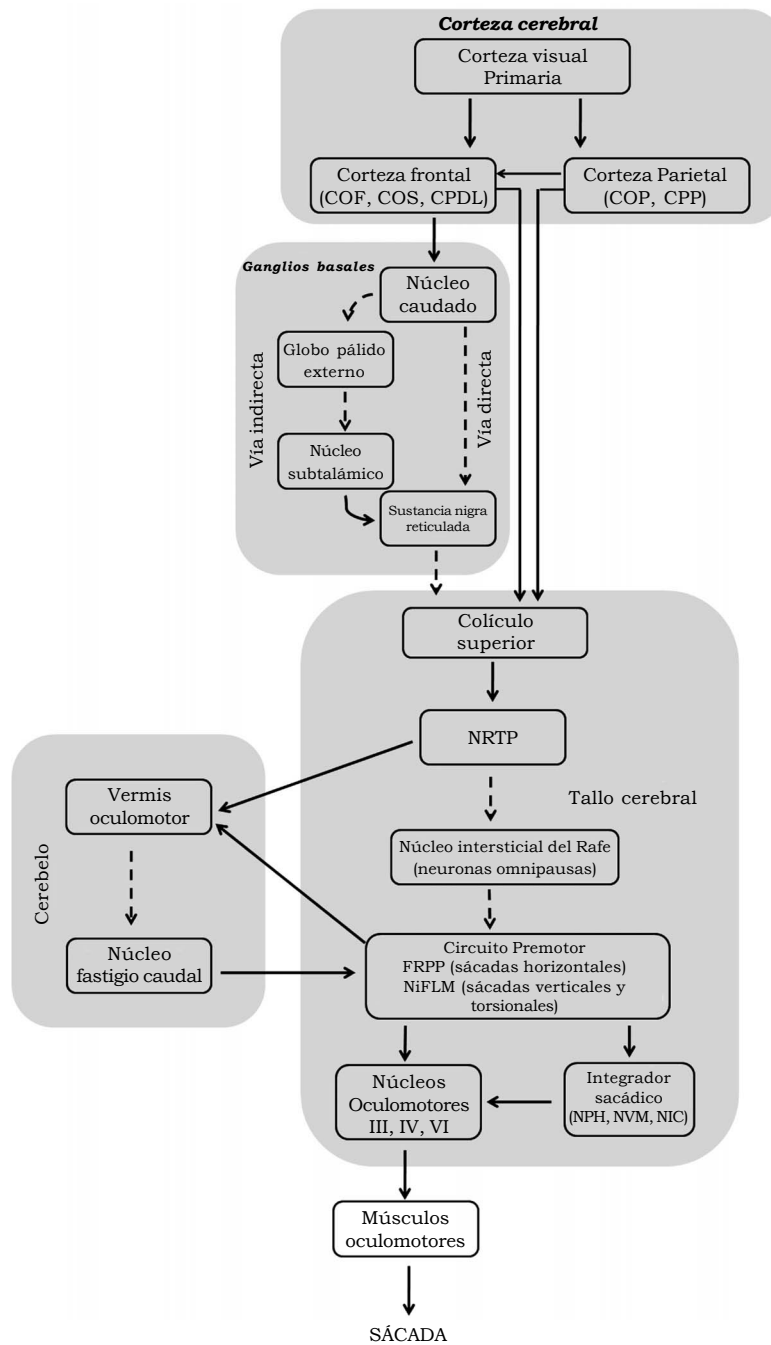


Figura 1. Esquema reducido del sistema ocular sacádico. Sólo se muestran las estructuras y las conexiones más importantes en la generación y el control de los movimientos oculares sacádicos. Las flechas con líneas continuas representan inervaciones excitatorias mientras que las discontinuas representan inervaciones inhibitorias.

COF: Campo ocular frontal. **COS:** Campo ocular suplementario. **CPDL:** Corteza prefrontal dorsolateral. **COP:** Campo ocular parietal. **CPP:** Corteza parietal posterior. **NRTP:** Núcleo reticular tegmentis pontis. **FRPP:** Formación reticular paramediana del puente. **NiFLM:** Núcleo intersticial del fascículo longitudinal medial, **NPH:** Núcleo prepósito hipoglossi. **NVM:** Núcleo vestibular medial. **NIC:** Núcleo intersticial de Cajal.

voluntarios, incremento de la variabilidad de la latencia sacádica y aumento de la tasa de errores antisacádicos.²⁷⁻³¹ El seguimiento longitudinal de estas alteraciones demostró su utilidad como marcadores preclínicos debido a la elevada replicabilidad y consistencia de las mismas con el paso del tiempo.³² Estudios imagenológico en portadores asintomáticos de la EH han demostrado una correspondencia significativa entre las alteraciones de la latencia sacádica y la disminución del número de fibras fronto-estriatales que proyectan en el núcleo caudado y la atrofia de la materia gris en estructuras corticales, lo cual profundiza en la fisiopatología de las alteraciones sacádicas en esta enfermedad.^{33,34}

Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1)

Las principales alteraciones sacádicas en pacientes con SCA1 son la presencia de sácadas hipermétricas en más de la mitad de los casos y la disminución de la velocidad sacádica.³⁵ Estas anomalías aparecen desde los estadios iniciales de la enfermedad y progresan significativamente con el tiempo. Sin embargo, en estadios más avanzados, las sácadas hipermétricas son menos perceptibles debido a la severa oftalmoparesia que desarrollan estos individuos y la marcada reducción de la velocidad ocular.³ La prolongación de la latencia sacádica aparece en el 67% de los casos³⁷ y la ejecución de movimientos antisacádicos muestra incremento de la tasa de errores. Ninguna de las alteraciones sacádicas descritas muestra correlación con el número de repeticiones de CAG,³⁸ lo que sugiere que no están sometidas a un control genético significativo y dependen más del tiempo de evolución de la enfermedad.

Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2)

El signo oculomotor más frecuente en los pacientes con SCA2 es la reducción significativa de la velocidad de los movimientos oculares sacádicos horizontales. Tal es así que, desde los primeros reportes sobre esta enfermedad, realizados en la India y Cuba durante la década de los años 1970, se reconoció a esta entidad como una forma heredofamiliar de neurodegeneración espinocerebelosa con movimientos oculares lentos.^{39,40} Diversos estudios clínico-epidemiológicos han confirmado la elevada frecuencia de presentación de esta alteración sacádica,⁴¹⁻⁴⁴ por encima de 80% de los casos.

El primer informe de evaluación electroculográfica de los movimientos oculares sacádicos en pacientes con SCA2 fue realizado por Kulkarni y Wadia en el año 1975.⁴⁵ Estos autores observaron que en los enfermos, la velocidad sacádica se reduce hasta en 25% con respecto a los controles. Otros estudios electroculográficos confirmaron la presencia de sácadas lentas en la mayoría de los pacientes y corroboraron la utilidad de esta técnica electrofisiológica para el estudio del enlentecimiento sacádico en la SCA2.^{35,37,38,43}

En el año 2004, Velázquez, et al.⁴⁶ realizaron un amplio estudio electroculográfico en 81 pacientes con SCA2 y demostraron la influencia significativa del número de repeticiones de CAG sobre la velocidad sacádica. Según esta relación, los pacientes con expansiones más grandes muestran mayor enlentecimiento sacádico, lo que identifica a este parámetro como la principal variable endofenotípica de la SCA2 y como un biomarcador

sensible para el estudio de la toxicidad poliglutamínica y la evaluación del efecto de genes modificadores y de alternativas terapéuticas. Similarmente, la velocidad sacádica mostró una correlación negativa con el grado de afectación cerebelosa aunque no con el tiempo de evolución de la enfermedad. Este último resultado fue corroborado por un estudio longitudinal, en el que no se observó disminución significativa de la velocidad sacádica durante un año.⁴⁷

En un estudio similar realizado en 54 portadores asintomáticos de la mutación SCA2 se encontró una reducción significativa de la velocidad sacádica a 60° de desplazamiento ocular. Al igual que en los enfermos, el número de repeticiones del trinucleótido CAG influyó significativamente sobre la velocidad sacádica en los portadores asintomáticos. Tal fue así que cuando se excluyeron los sujetos portadores de expansiones con penetrancia incompleta (≥ 36 unidades), se observó una disminución de la velocidad sacádica también a 30°. Estos autores identificaron a esta variable como un biomarcador preclínico de elevado valor diagnóstico y pronóstico, pues observaron que a medida que los sujetos presintomáticos se acercaban al debut clínico de la enfermedad, los valores de velocidad sacádica disminuían significativamente.⁴⁸

La base neuroanatómica de esta alteración sacádica en pacientes con SCA2 se sustenta en los estudios neuropatológicos. Estrada, et al.,⁴⁹ en 1999, observaron una marcada reducción del número de células en diferentes núcleos pontinos aunque su estudio no se enfocó en los centros generadores de los movimientos oculares horizontales. Sin embargo, Geiner, et al., en 2008,⁵⁰ observaron una disminución significativa del número de neuronas premotoras excitatorias en la FRPP de un paciente con SCA2, así como disminución de la densidad sináptica de las células que sobreviven. Otra evidencia neuropatológica la brindaron Gierga, et al., en 2005,⁵¹ quienes encontraron una considerable muerte neuronal en los núcleos abducente (VI par craneal) y oculomotor (III par craneal), los que inervan a los músculos oculomotores responsables de los movimientos oculares en el plano horizontal.

Los pacientes con SCA2 presentan dismetría sacádica, caracteriza por un predominio de sácadas hipermétricas para posiciones centrales de la mirada y sácadas hipométricas para posiciones extremas.^{10,52} Se sugiere que la ausencia de sácadas hipométricas para posiciones centrales de la mirada es el resultado de la marcada reducción de la velocidad y el consiguiente incremento de la duración de las sácadas por encima del tiempo de reacción visual. Esto permite el desarrollo de mecanismos de retroalimentación durante el movimiento ocular y por tanto la corrección de su amplitud antes de que éste termine.⁵³

Los pacientes con SCA2 presentan alteraciones en la iniciación y la supresión de los movimientos oculares sacádicos. En un estudio electroculográfico reciente, realizado en 110 pacientes cubanos con SCA2 se observó un retardo en la iniciación de las sácadas en 46% de los pacientes. Este estudio demostró una correlación significativa entre esta variable y la capacidad de ejecución de tareas fronto-ejecutivas, lo que demuestra su biomarcador de las alteraciones cognitivas en la SCA2.⁵⁴ La latencia sacádica también se ha utilizado para evaluar el efecto de la neurorehabilitación como alternativa terapéutica en pacientes

cubanos con SCA2, debido a que la misma disminuye significativamente después de tres meses de tratamiento.⁵⁵ La tasa de errores antisacádicos está significativamente aumentada en los pacientes con este tipo de ataxia.³⁵

Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3)

Los estudios de los movimientos oculares sacádicos en pacientes con SCA3 identifican a la disimetría sacádica como la alteración más frecuente, aunque existen datos aparentemente contradictorios en cuanto al tipo de disimetría predominante. Buttner, *et al.*³⁷ reportaron que 86% de los casos estudiados realizaban sácadas hipermétricas mientras que Rivauld-Pechoux, *et al.*³⁵ observaron un predominio de sácadas hipométricas (56%) sobre las hipermétricas (18%). Esta contradicción se puede explicar por las diferencias en el estadio clínico de los pacientes evaluados. Se conoce que en los estadios más tempranos de la enfermedad predominan los pacientes con sácadas hipermétricas y en los de mayor afectación, prevalecen las hipométricas. Precisamente 81% de los pacientes estudiados por Rivauld-Pechoux, *et al.*³⁵ poseía un grado de discapacidad motora entre moderado y severo, lo que podría explicar la mayor prevalencia de hipometría sacádica sobre la hipermetría. A diferencia de la SCA2 y la SCA1, la disminución de la velocidad sacádica no es una característica frecuente en pacientes con SCA3 y suele aparecer en los estadios finales de la enfermedad en correspondencia con los cambios degenerativos que se observan en las neuronas omnipausas.⁵⁶ De igual forma, la prolongación de la latencia sacádica aparece tardíamente en pocos casos (14%),³⁷ y el desempeño de los pacientes con SCA3 en el paradigma antisacádico muestra un incremento del número de errores.³⁵

Ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6)

Los movimientos oculares sacádicos en la SCA6 se caracterizan por la presencia de sácadas dismétricas como resultado de la marcada selectividad del proceso degenerativo sobre la corteza cerebelosa. El patrón de disimetría sacádica es variable, pues en estos pacientes se pueden observar tanto sácadas hipermétricas³⁷ como hipométricas,⁵⁷ aún desde estadios preclínicos de la enfermedad.⁵⁸

Aunque la disminución de la velocidad sacádica no es un signo prominente en estos pacientes, se han observado sácadas lentas en los planos vertical y horizontal, incluso antes del inicio de la enfermedad.⁵⁸ Estos hallazgos sugieren la existencia de alteraciones funcionales extracerebelosas en el sistema sacádico y por tanto, se contraponen al paradigma de la SCA6 como un "síndrome cerebeloso puro". En estos pacientes la latencia sacádica es normal.³⁷

Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7)

La alteración sacádica más prominente en este tipo de ataxia es la disminución de la velocidad, asociada con disimetría sacádica.⁵⁹ Además, en 43% de los casos se observan dificultades en la iniciación de los movimientos. Estas alteraciones pueden anteceder a las manifestaciones cerebelosas y retinianas y se encuentran entre los signos

más tempranos de la enfermedad.⁶⁰ La disminución de la velocidad sacádica en la SCA7 se relaciona con la marcada atrofia pontina que caracteriza a estos pacientes desde estadios tempranos de la enfermedad y progresa significativamente hasta producir oftalmoplejia externa en los casos con mayor tiempo de evolución.^{61,62}

Ataxia espinocerebelosa tipo 17 (SCA17)

La evaluación electroculográfica de los movimientos oculares sacádicos en pacientes con SCA17 muestra sácadas hipométricas con velocidades normales,⁶³ en correspondencia con la marcada reducción del número de neuronas de Purkinje en el vermis oculomotor y la preservación de los núcleos pontinos, respectivamente.⁶⁴

La disimetría sacádica muestra un marcado carácter progresivo aunque no correlaciona con el número de repeticiones del trinucleótido CAG. En 26% de los casos, se observan desaceleraciones y aceleraciones durante la trayectoria de las sácadas, las que ocasionan caídas transitorias de la velocidad y por tanto producen sácadas hipométricas de pasos múltiples. En estos pacientes, la latencia sacádica es normal, mientras que los estudios de los movimientos oculares antisacádicos muestran un incremento significativo de la tasa de errores.⁶³

Atrofia muscular espinobulbar

Las alteraciones sacádicas en pacientes con atrofia muscular espinobulbar suelen aparecer en estadios avanzados de la enfermedad y no constituyen signos muy frecuentes de esta patología. El reporte de un caso con 20 años de evolución reveló la existencia de sácadas lentas en los planos vertical y horizontal, con conservación del resto de los movimientos oculares. Los estudios histológicos, realizados en humanos y modelos animales, demuestran la preservación de los núcleos y las neuronas oculomotoras, por lo que se sugiere que la disminución de la velocidad sacádica en esta entidad se corresponde con alteraciones de estructuras centrales.⁶⁵

CONCLUSIONES

Las alteraciones de los movimientos oculares sacádicos están entre las manifestaciones fenotípicas más comunes de los pacientes con enfermedades poliglutamínicas. Éstas incluyen déficits en la iniciación, la supresión, la velocidad y la precisión de los movimientos, como resultado de la marcada vulnerabilidad del sistema sacádico a las expansiones poliglutamínicas. El tipo de alteración sacádica y su grado de severidad difiere entre estas enfermedades, en correspondencia con el patrón neuropatológico característico de cada una de ellas, lo que facilita el diagnóstico topológico y diferencial de las mismas. El estudio de la patología sacádica en las enfermedades poliglutamínicas permite la identificación de diversos biomarcadores de gran utilidad en la práctica clínica e investigativa de estas patologías. Muchas de las alteraciones sacádicas anteceden a las manifestaciones clínicas típicas de las enfermedades poliglutamínicas, por lo que pueden ser

empleadas como biomarcadores preclínicos para detectar los estados iniciales del proceso neurodegenerativo y evaluar la susceptibilidad genética de los descendientes asintomáticos. A su vez, dichas alteraciones constituyen una de las características fenotípicas más objetivas para evaluar la progresión de estas patologías, ya que se acentúan significativamente con el avance de la enfermedad. Por tanto, estas alteraciones permiten seguir la evolución del proceso neurodegenerativo y representan biomarcadores candidatos para evaluar el efecto de terapias a mediano y largo plazo. En la SCA2, la disminución de la velocidad sacádica depende significativamente del número de repeticiones de CAG y en consecuencia clasifica como el principal biomarcador de daño genético, útil para evaluar el efecto de factores modificadores y terapéuticos sobre la toxicidad poliglutámica.

A pesar de lo antes expuesto, todavía se necesita profundizar más en la fisiopatología de las alteraciones sacádicas y su relación con las expansiones poliglutámicas, para lo cual se requieren estudios neuropatológicos, imagenológicos y de estimulación magnética transcranial, capaces de brindar una información más objetiva sobre la patología sacádica y sus potencialidades como biomarcadores terapéuticos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores, en este informe científico.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

- Rosales-Reynoso MA, Ochoa-Hernandez AB, Barros-Nunez P. Diseases caused by triplet expansion. *Rev Neurol* 2009; 49(2): 79-87.
- Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The Incidence and Prevalence of Huntington's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mov Disord* 2012; DOI: 10.1002/mds.25075.
- La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77-9.
- Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994; 6: 9-13.
- Matilla-Dueñas A. The ever expanding Spinocerebellar Ataxias. *Editorial. Cerebellum*. 2012; DOI 10.1007/s12311-012-0376-4.
- Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885-94.
- Cummings CJ, Zoghbi HY. Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 281-328.
- Pula JH, Gomez C, Kattah JC. Ophthalmologic features of the common spinocerebellar ataxias. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(6): 447-53.
- Roig C. Saccadic eye movements in extrapyramidal disorders and particularly in Huntington's disease. *Neurologia* 2001; 16(2): 57-62.
- Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L. Eye Movement Abnormalities in Spinocerebellar Ataxias. In: Gazulla J (ed.). *Spinocerebellar Ataxias*. Rijeka: Intech; 2012. p.59-76. ISBN 979-953-307-095-6
- Sparks DL. The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(12): 952-64.
- Leigh RJ, Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain* 2004; 127(Pt 3): 460-77.
- Ramat S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain* 2007; 130(Pt 1): 10-35.
- Arden GB, Constable PA. The electro-oculogram. *Prog Retinal Eye Res* 2006; 25: 207-48.
- Gaymard B. Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Revue Neurologique* 2012; doi:10.1016/j.neurol.2012.07.016
- Prsa M, Thier P. The role of the cerebellum in saccadic adaptation as a window into neural mechanisms of motor learning. *Eur J Neurosci* 2011; 33(11): 2114-28.
- Liem E, Frens MA, Smits M, Geest JN. Cerebellar Activation Related to Saccadic Inaccuracies. *Cerebellum* 2012; DOI 10.1007/s12311-012-0417-z.
- Shires J, Joshi S, Basso MA. Shedding new light on the role of the basal ganglia-superior colliculus pathway in eye movements. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20: 1-9.
- Watanabe M, Muñoz DP. Probing basal ganglia functions by saccade eye movements. *Eur J Neurosci* 2011; 33: 2070-90.
- Thurtell MJ, Tomsak RL, Leigh RJ. Disorders of saccades. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7(5): 407-16.
- Karatas M. Internuclear and supranuclear disorders of eye movements: clinical features and causes. *Eur J Neurol* 2009; 16(12): 1265-77.
- Starr A. A disorder of rapid eye movements in Huntington's chorea. *Brain* 1967; 90(3): 545-64.
- Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33(10): 1268-75.
- Peltsch A, Hoffman A, Armstrong I, Pari G, Muñoz DP. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Exp Brain Res* 2008; 186(3): 457-69.
- Patel SS, Jankovic J, Hood AJ, Jeter CB, Sereno AB. Reflexive and volitional saccades: Biomarkers of Huntington disease severity and progression. *J Neurol Sci* 2012; 313: 35-41.
- Lasker AG, Zee DS, Hain TC, Folstein SE, Singer HS. Saccades in Huntington's disease. Slowing and dysmetria. *Neurology* 1988; 38: 427-31.

27. Beenen N, Büttner U, Lange HW. The diagnostic value of eye movement recording in patients with Huntington's disease and their offspring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63: 119-27.
28. Blekher TM, Yee RD, Kirkwood SC, Hake AM, Stout JC, Weaver MR, et al. Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res* 2004; 44(23): 2729-36.
29. Blekher T, Johnson SA, Marshall J, White K, Hui S, Weaver M, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology* 2006; 67(3): 394-9.
30. Golding CV, Danchavijitr C, Hodgson TL, Tabrizi SJ, Kennard C. Identification of an oculomotor biomarker of preclinical Huntington disease. *Neurology* 2006; 67(3): 485-7.
31. Antoniadou CA, Altham PM, Mason SL, Barker RA, Carpenter R. Saccadometry: a new tool for evaluating presymptomatic Huntington patients. *Neuroreport* 2007; 18(11): 1133-6.
32. Blekher T, Weaver MR, Cai X, Hui S, Marshall J, Jackson JG, et al. Test-retest reliability of saccadic measures in subjects at risk for Huntington disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(12): 5707-11.
33. Kloppel S, Draganski B, Golding CV, Chu C, Nagy Z, Cook PA, et al. White matter connections reflect changes in voluntary-guided saccades in pre-symptomatic Huntington's disease. *Brain* 2008; 131(Pt 1):196-204.
34. Rupp J, Dziedzic M, Blekher T, West J, Hui S, Wojcieszek J, et al. Comparison of vertical and horizontal saccade measures and their relation to gray matter changes in premanifest and manifest Huntington disease. *J Neurol* 2012; 259: 267-76.
35. Rivaud-Pechoux S, Durr A, Gaymard B, Cancel G, Ploner CJ, Agid Y, Brice A, et al. Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type I. *Ann Neurol* 1998; 43: 297-302.
36. Klostermann W, Zuhlke C, Heide W, Kompf D, Wessel K. Slow saccades and other eye movement disorders in spinocerebellar atrophy type 1. *J Neurol* 1997; 244(2): 105-11.
37. Büttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998; 55(10): 1353-7.
38. Burk K, Fetter M, Abele M, Laccone F, Brice A, Dichgans J, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol* 1999; 246(9): 789-97.
39. Wadia NH, Swami RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain* 1971; 94: 359-74.
40. Vallés L, Estrada GL, Bastecherrea SL. Algunas formas de heredoataxia en una región de Cuba. *Rev Neurol (Cub)* 1978 27: 163-76.
41. Orozco DG, Estrada R, Perry T, Araña J, Fernández R. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989; 93: 37-50.
42. Cancel G, Durr A, Didierjean O, Imbert G, Burk K, Lezin A, et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet* 1997; 6(5): 709-15.
43. Wadia N, Pang J, Desai J, Mankodi A, Desai M, Chamberlain S. A clinicogenetic analysis of six Indian spinocerebellar ataxia (SCA2) pedigrees. The significance of slow saccades in diagnosis. *Brain* 1998; 121(Pt 12): 2341-55.
44. Velázquez PL, Cruz GS, Santos FN, Almaguer ML, Escalona BK, Rodríguez LR, et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett* 2009; 454(2): 157-60.
45. Kulkarni SA, Wadia NH. Model of an oculomotor subsystem. *Int J Biomed Comput* 1975; 6(1): 1-21.
46. Velazquez-Perez L, Seifried C, Santos-Falcon N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, et al. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 2004; 56(3): 444-7.
47. Seifried C, Velazquez-Perez L, Santos-Falcon N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE, et al. Saccade velocity as a surrogate disease marker in spinocerebellar ataxia type 2. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1039: 524-7.
48. Velazquez-Perez L, Seifried C, Abele M, Wirjatijasa F, Rodríguez-Labrada R, Santos-Falcon N, et al. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(3): 632-5.
49. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* 1999; 97(3): 306-10.
50. Geiner S, Horn AK, Wadia NH, Sakai H, Buttner-Ennever JA. The neuroanatomical basis of slow saccades in spinocerebellar ataxia type 2 (Wadia-subtype). *Prog Brain Res* 2008; 171: 575-81.
51. Gierga K, Burk K, Bauer M, Orozco Diaz G, Auburger G, Schultz C, et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol* 2005; 109(6): 617-31.
52. Velázquez-Pérez Luis. Spinocerebellar Ataxia Type 2. Pathophysiology, Diagnosis and Evolution. 3rd. Ed. Havana: ECIMED; 2012. ISBN 978-959-713-5. [Book in Spanish].
53. Federighi P, Cevenini G, Dotti MT, Rosini F, Pretegianni E, Federico A, et al. Differences in saccade dynamics between spinocerebellar ataxia 2 and late-onset cerebellar ataxias. *Brain* 2011; 134: 879-91.
54. Rodríguez-Labrada R; Velázquez-Pérez L; Seifried C; Canales-Ochoa N; Auburger G; Medrano-Montero J; et al. Saccadic latency is prolonged in Spinocerebellar Ataxia type 2 and correlates with the frontal-executive dysfunctions. *J Neurol Sci* 2011; 306: 103-10.
55. Rodríguez Díaz JC, Velázquez-Pérez L, Sanchez Cruz G, Almaguer Gotay D, Rodríguez Labrada R, Aguilera Rodríguez R, Canales Ochoa N, et al. Evaluation of Neurological Restoration in patients with Spinocerebellar Ataxia type 2. *Plast & Rest Neurol* 2008; 7: 13-8.
56. Rub U, Brunt ER, Gierga K, Schultz C, Paulson H, de Vos RA, et al. The nucleus raphe interpositus in spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Chem Neuroanat* 2003; 25(2): 115-27.
57. Bour LJ, van Rootselaar AF, Koelman JH, Tijssen MA. Oculomotor abnormalities in myoclonic tremor: a comparison with spinocerebellar ataxia type 6. *Brain* 2008; 131(Pt 9): 2295-303.
58. Christova P, Anderson JH, Gomez C. Impaired Eye Movements in Presymptomatic Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Arch Neurol* 2008; 65(4): 530-6.

59. Gouw LG, Castaneda MA, McKenna CK, Digre KB, Pulst SM, Perlman S, et al. Analysis of the dynamic mutation in the SCA7 gene shows marked parental effects on CAG repeat transmission. *Hum Mol Genet* 1998; 7(3): 525-32.
60. Oh AK, Jacobson KM, Jen JC, Baloh RW. Slowing of voluntary and involuntary saccades: an early sign in spinocerebellar ataxia type 7. *Ann Neurol* 2001; 49(6): 801-4.
61. Bang OY, Lee PH, Kim SY, Kim HJ, Huh K. Pontine atrophy precedes cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7: MRI-based volumetric analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10): 1452-6.
62. Martin J, Van Regemorter N, Del-Favero J, Lofgren A, Van Broeckhoven C. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) - correlations between phenotype and genotype in one large Belgian family. *J Neurol Sci* 1999; 168(1): 37-46.
63. Hubner J, Sprenger A, Klein C, Hagenah J, Rambold H, Zuhlke C, et al. Eye movement abnormalities in spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17). *Neurology* 2007; 69(11): 1160-8.
64. Stevanin G, Brice A. Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17) and Huntington's disease-like 4 (HDL4). *Cerebellum*. 2008; 7(2): 170-8.
65. Matthew J. Thurtell MJ, Pioro EP, Leigh RJ. Abnormal eye movements in Kennedy Disease. *Neurology*. 2009; 72: 1528-30.