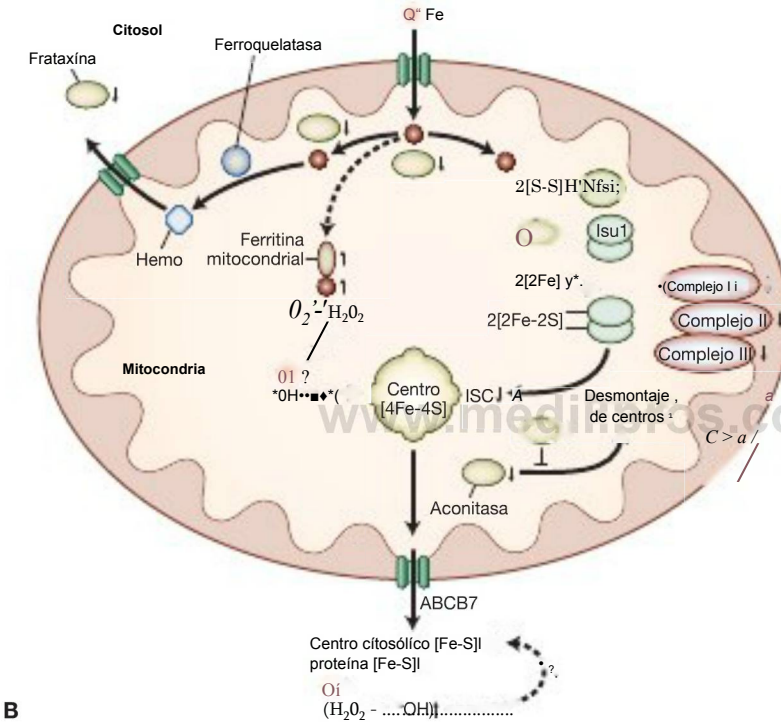


**FIGURA 76.4** Patogenia de la ataxia de Friedreich. **A**, En la ataxia de Friedreich (FRDA), la expansión de repeticiones GAA en el primer intrón de *FRDA* produce un descenso de las concentraciones de frataxina por inhibición de la elongación transcripcional. La mayoría de pacientes tienen expansiones en los dos alelos. A más largas las repeticiones, menor es la concentración de frataxina y más grave es el fenotipo. **B**, Alteraciones en la bioquímica mitocondrial que se asocian con una reducción de las concentraciones de frataxina en FRDA. La frataxina es una proteína mitocondrial codificada en el núcleo muy conservada de la que se desconocen las funciones específicas. Entre los papeles propuestos se incluyen proteína de unión al hierro (actuando como una ferritina mitocondrial); la protección y síntesis de centros de Fe-S (en levaduras coincide con Nfs1, que aporta azufre, y Isu1, que actúa como esqueleto); en el metabolismo del hemo como coenón a la ferroquelatasa, o como Intercambio metabólico entre el metabolismo del hemo y la síntesis de centros de Fe-S. En la FRDA, cuando las concentraciones de frataxina son bajas, las proteínas que contienen centros de Fe-S, como complejos de transporte respiratorio I-III y aconitasa, están reducidas. Las proteínas citoplásmicas que contienen centros de Fe-S también pueden verse afectadas. La acumulación de hierro en las mitocondrias ocasiona la formación de radicales libres; esto podría retroalimentarse hacia un mayor descenso de los valores de centros de Fe-S, que son sensibles al estado oxidativo. ABCB7: casete de unión al ATP, subfamilia B, miembro 7 (proteína transportadora ABC 7); ISC: centro de hierro-azufre. (Reproducida con permiso de: Gatchel, J. R. y Zoghbi, H. Y. 2005, «Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles», *Nat Rev Genet*, vol. 6, págs. 743-755.)



La asistencia de apoyo en los pacientes con AF incluye una rehabilitación adecuada centrada en la movilidad, con dispositivos apropiados. También es importante monitorizar y tratar las complicaciones sistémicas. Estos problemas sistémicos incluyen deformaciones esqueléticas, miocardiopatía y diabetes.

### Síndrome de ataxia mitocondrial recesivo

Se ha observado que un síndrome atáxico autosómico recesivo causado por una mutación en el gen polimerasa y (*POLG*) es la causa más común de ataxia recesiva en Finlandia (Hakonen et al, 2005). La *POLG* es la polimerasa replicativa para el ADN mitocondrial (ADNmt) y puede participar en la reparación del ADNmt. En el reciente estudio publicado, se encontraron 27 pacientes entre 15 familias finlandesas, con una frecuencia de portadores de 1:125. Además,

pacientes con ataxia recesiva de Noruega, Bélgica e Inglaterra comparten el mismo haplotipo central finlandés, dato que indica la presencia de una mutación básica europea común y hace probable que esta enfermedad se encuentre en otras áreas distintas de Finlandia. La edad de inicio osciló entre 5 y 41 años. El cuadro neurológico era heterogéneo, aunque la ataxia, la hiporreflexia o la arreflexia, la neuropatía axonal y la epilepsia eran comunes. Con frecuencia se observaron deterioro cognitivo leve y manifestaciones psiquiátricas, como depresión, ansiedad y alucinaciones.

### Atrofia olivopontocerebelosa de inicio infantil

La atrofia olivopontocerebelosa de inicio infantil (IOSCA) se ha descrito en una población aislada de Finlandia. El trastorno empieza poco después de que los niños adquieran la capacidad de caminar.

Entre los signos neurológicos se incluyen ataxia, neuropatía periférica con arreflexia, atetosis de manos y pies y signo de Babinski. El habla se ve alterada y se produce una pérdida auditiva neurosensorial antes de los 5 años de edad. Se desarrollan oftalmoplejía y atrofia óptica; algunos pacientes tienen crisis epilépticas. Los pacientes suelen presentar déficits de aprendizaje y también deformidades óseas. Recientemente se ha observado que el gen de IOSCA es *C10orf2*, un gen nuclear que codifica Twinkle, una helicasa específica del ADNmt, y una variante de corte y empalme conocida como Twinky (Nikali et al, 2005) localizada en 10q24. Las mutaciones dominantes en el mismo gen causan un síndrome de oftalmoplejía externa progresiva. A diferencia de estas últimas, las mutaciones recesivas de la IOSCA no parecen alterar el mantenimiento del ADNmt.

### Ataxia por deficiencia aislada de vitamina E

La presencia de ataxia recesiva de inicio en la infancia asociada con una deficiencia aislada de vitamina E (ADVE) se relaciona con mutaciones del gen que codifica la proteína de transferencia del  $\alpha$ -tocoferol ( $\alpha$ -TTP) en el cromosoma 8 (Ouahchi et al, 1995). La  $\alpha$ -TTP es una proteína hepática que participa en el procesamiento de la vitamina E para el transporte a los quilomicrones. Las concentraciones bajas de vitamina E se relacionan con una alteración del procesamiento hepático y no con una absorción intestinal deficiente. La deficiencia de vitamina E puede causar una degeneración neuronal por las propiedades antioxidantes de la vitamina. La gravedad del fenotipo asociado con mutaciones de la  $\alpha$ -TTP depende de la actividad residual proteica. La enfermedad inicial en la infancia posee muchas similitudes con la AF: se producen ataxia, arreflexia, pérdida propioceptiva y disartria. También puede haber fenotipos menos graves, como un inicio más tardío y la conservación de los reflejos. La mutación de la AVED parece ser muy común en Túnez. En un informe de 43 pacientes tunecinos con 13 mutaciones diferentes en el gen  $\alpha$ -TTP se observó una edad de inicio de 2 a 52 años; en comparación con los pacientes con AF, los pacientes con AVED tenían una incidencia menor de miocardiopatía y titubeo de la cabeza más frecuente (Cavalier et al, 1998). Debe realizarse una determinación de las concentraciones de vitamina E a todas las personas con ataxia esporádica de inicio infantil o juvenil. Los pacientes con ADVE suelen tener menos de 1,8 mg/l de vitamina E en suero. El tratamiento con dosis altas de vitamina E aumentará las concentraciones y, quizás, hará que la enfermedad progrese de forma más lenta.

### Abetalipoproteinemia

Esta rara enfermedad está causada por mutaciones en la proteína de transferencia de los triglicéridos microsomales. El diagnóstico puede establecerse por la presencia de retinopatía, malabsorción (incluida la de vitamina E), concentraciones bajas de colesterol sérico y presencia de acantocitos. El diagnóstico también puede establecerse por electroforesis de las lipoproteínas séricas.

### Ataxia de Caimán

La ataxia de Caimán, una ataxia recesiva de inicio en la primera infancia, se ha descrito en la isla Gran Caimán. Se ha observado que los pacientes portan dos mutaciones homocigotas en el gen que codifica la caitaxina (*ATCAY*) en el cromosoma 19. La caitaxina contiene una región con homología con el dominio CRAL/TRIO, también presente en  $\alpha$ -TTP. Esta proteína puede unirse a un ligando similar a la vita-

mina E y su deficiencia puede causar ataxia por un mecanismo similar al detectado en la deficiencia de vitamina E (Bomar et al, 2003).

### Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia (AT) se produce con una frecuencia de 3 casos por millón. La enfermedad suele iniciarse en la primera década de la vida. Los niños desarrollan ataxia progresiva asociada con hipotonía, arreflexia, neuropatía periférica y coreoatetosis. Además, presentan una apraxia oculomotora característica que requiere movimientos rápidos de la cabeza para realizar los movimientos oculares. El nistagmo optocinético suele estar ausente en estos niños. Se desarrollan telangiectasias en la conjuntiva (Fig. 76.5), lóbulos de las orejas y otras áreas durante la segunda mitad de la primera década. En la RM cerebral se observa la atrofia del cerebelo. La AT se asocia con un riesgo aumentado de presentar neoplasias malignas, en especial hematológicas. Las infecciones relacionadas con la deficiencia inmune también son comunes. El timo suele ser pequeño o encontrarse ausente en pacientes con AT.

Se ha demostrado que la mayor susceptibilidad a las lesiones por radiaciones produce translocaciones cromosómicas, y se ha utilizado en un ensayo de supervivencia de fibroblastos como prueba diagnóstica. Numerosos pacientes presentan un descenso de las concentraciones de inmunoglobulina A (IgA); también puede producirse un descenso de las concentraciones de inmunoglobulina E y de inmunoglobulina M, linfocitopenia y anergia cutánea. Además, el aumento de alfa-fetoproteína sérica es un hallazgo constante en la AT.

Ésta está causada por mutaciones truncadoras, de sentido erróneo, por delección o inserción del gen *ATM* en el cromosoma 11 (Halazonetis y Shiloh, 1999; Savitsky et al, 1995). Se han asociado más de 300 mutaciones de este gen con la AT, y la detección de la mutación puede ser difícil. Sin embargo, muchos laboratorios ofrecen realizar la secuenciación del gen o llevar a cabo pruebas de mutación dirigidas. También se dispone de una prueba de truncación de proteínas. La evaluación clínica y bioquímica sigue siendo útil para llegar al diagnóstico.

El producto proteico del *ATM* es una serina-treonina cinasa y puede intervenir en respuestas de control a roturas de ADN de doble cadena al transportar la señal de la lesión de proteínas sensoras



FIGURA 76.5 Telangiectasia conjuntival en un paciente con ataxia-telangiectasia.

como MRN (complejo MRE11-RAD50-NBS 1) a las proteínas efectoras. El grado de lesión del ADN determina la respuesta: detención del ciclo celular y reparación o inicio de apoptosis (Lavin et al, 2005). La enfermedad neurológica aún no puede tratarse de manera directa; sin embargo, los niños con AT requieren rehabilitación de apoyo, además de la monitorización y el tratamiento de las diversas manifestaciones sistémicas.

### **Trastorno similar a la ataxia-telangiectasia**

El trastorno similar a la ataxia-telangiectasia es muy raro, es similar a la AT, pero de inicio más tardío y con un curso más benigno. La mutación afecta a MRE11, una parte del complejo MRN (Stewart et al, 1999).

### **Ataxia con apraxia oculomotora tipo 1**

La ataxia con apraxia oculomotora tipo 1 (AOA1) es una ataxia autosómica recesiva de inicio en la infancia (antes de los 10 años) y muchos de los pacientes presentan una apraxia oculomotora similar a la observada en la AT (Le Ber et al, 2003). Es la ataxia recesiva más común en Japón y la segunda, por detrás de AF, en Portugal. En el artículo de Le Ber et al, la AOA1 constituyó hasta el 5% de los casos de las ataxias recesivas no de Friedreich. Tiene otras similitudes con la AT, como neuropatía periférica, que puede dominar el cuadro clínico en fases posteriores, coreoatetosis y distonía. El deterioro cognitivo es frecuente. Sin embargo, la radiosensibilidad y el riesgo de neoplasia maligna no se encuentran incrementados. Las concentraciones séricas de creatinina cinasa y colesterol con frecuencia son altas y la albúmina sérica está disminuida. Se han descrito mutaciones en el gen de aprataxina (*APTX*) en la AOA1 (Date et al, 2001; Moreira et al, 2001). Los estudios de secuencia indican que la aprataxina puede tener un papel en la reparación de la rotura de ADN monocatenario.

### **Ataxia con apraxia oculomotora tipo 2 (AOA2)**

La ataxia con apraxia oculomotora tipo 2 (AOA2) se inicia de los 10 a los 20 años y tiene un cuadro clínico similar al de la AOA1. Además, la alfa-fetoproteína sérica está casi siempre elevada en la AOA2. Suele iniciarse en la segunda década y la neuropatía es frecuente (Le Ber et al, 2004). En esta serie se produjo una apraxia oculomotora en sólo el 56% de los casos. El gen mutado es senataxina (*SETX*), que contiene un dominio helicasa ADN/ARN; se sabe que estas proteínas desempeñan papeles en el procesamiento de ADN/ARN (Moreira et al, 2004).

### **Otros defectos de reparación del ADN que causan ataxia**

Las mutaciones de la tirosil-ADN fosfodiesterasa (TDP-1), otra enzima de reparación del ADN, causan ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal. Estos pacientes no tienen ninguna de las manifestaciones sistémicas que caracterizan a la AT y al trastorno similar a la ataxia-telangiectasia (Takashima et al, 2002). El síndrome de Cockayne y el xeroderma pigmentoso son enfermedades raras causadas por defectos de reparación del ADN en las que predomina el fenotipo de enfermedad sistémica, aunque las manifestaciones del SNC, como la ataxia, son frecuentes. En estas enfermedades se producen mutaciones en los genes que codifican las vías de escisión de nucleótidos (Chu y Mayne, 1996).

### **Ataxia autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay**

La ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) es una enfermedad de inicio en la infancia descrita en una población aislada de la región quebequesa de Charlevoix-Saguenay y caracterizada por ataxia espástica. Se inicia en la infancia temprana y los niños se caen con frecuencia. Entre los hallazgos neurológicos se incluyen espasticidad, anomalías cerebelosas de los movimientos oculares y ataxia en los miembros. La evolución es lenta y la edad media de la muerte es al final de la quinta década de la vida. Se ha observado que en la mutación causante interviene un gen del cromosoma 13. El producto proteico de este gen posee similitudes con las proteínas chaperonas y se ha denominado *sacsin* (Engert et al, 2000). En familias de otras zonas del mundo se ha hallado una relación con el mismo *locus*. Por tanto, sigue sin determinarse la verdadera prevalencia de este trastorno entre las ataxias infantiles.

### **Síndrome de Marinesco-Sjögren**

El raro síndrome de Marinesco-Sjögren, caracterizado por ataxia, cataratas tempranas, anomalías mentales y miopatía, se ha relacionado con mutaciones en el gen *SILI* que codifica un factor de intercambio de nucleótidos para la proteína chaperona Hsp70 (Anttonen et al, 2005; Senderk et al, 2005).

### **Trastornos metabólicos de inicio en niños y en adultos jóvenes en los que la ataxia puede ser importante**

Numerosas ataxias de inicio en niños y en adultos jóvenes se relacionan con errores metabólicos que pueden diagnosticarse con pruebas de laboratorio específicas, en vez de con pruebas genéticas. En muchas de estas enfermedades, la ataxia es sólo una parte del fenotipo. En la Tabla 76.3 se enumeran algunas de ellas. Algunas son susceptibles de tener varias formas de terapia, incluidas las manipulaciones dietéticas.

### **Síndromes clínicamente definidos pero (con probabilidad) genéticamente heterogéneos recesivos**

En numerosos niños y adultos jóvenes con ataxia progresiva aún no se han definido los genotipos (Tabla 76.4). La expresión *ataxia de inicio temprano con reflejos conservados* se utilizó en un principio para describir un síndrome de ataxia con inicio en la infancia y ciertas similitudes con la AF, excepto por la conservación de los reflejos tendinosos profundos. Hoy día se sabe que muchos de estos pacientes son portadores de una mutación de la AF; no obstante, sigue sin conocerse el genotipo en otros casos. De forma parecida, Gordon Holmes originalmente describió el síndrome de ataxia recesiva asociada a hipogonadismo en 1907. También podría ser genéticamente heterogéneo, aunque en algunos pacientes afectados por este trastorno se han descrito mutaciones mitocondriales. La expresión *síndrome de Ramsay-Hunt* se emplea para designar la asociación de ataxia y mioclonías o epilepsia mioclónica. Una forma, el síndrome de Unverricht-Lundborg, se relaciona con mutaciones en el gen de la cistatina B (Pennachio et al, 1996). Otros tienen mutaciones en el ADN mitocondrial u otros trastornos del metabolismo intermediario como lipofuscinosis ceroide o sialidosis.

TABLA 76.3 Ataxias con anomalías bioquímicas específicas que pueden confirmar o indicar el diagnóstico*	
TRASTORNO	PRUEBAS DE LABORATORIO
Abetalipoproteinemia	Concentraciones bajas de vitamina E, electroforesis de lipoproteínas anómala
Acidurias orgánicas	RM, ácidos grasos de cadena larga en suero
Adrenoleucodistrofia	Baja CoQ en biopsia muscular
AOA 1	Albumina baja, colesterol alto
AOA 2	Alfa-fetoproteína alta
Ataxia por deficiencia de CoQ	Alfa-fetoproteína alta, inmunoglobulina baja
Ataxia-telangiectasia	Isoelectroenfoque de transferrina
Defectos del ciclo de la urea	Xantoma tendinoso, colesterol sérico
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa	Concentraciones de hexosaminidasa, preferentemente en cultivos de fibroblastos
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Aminoácidos en orina
Enfermedad de la sustancia blanca evanescente	Ácidos orgánicos en orina, cuerpos cetónicos
Enfermedad de Wilson	Lactato plasmático y en el LCR
Gangliosidosis GM <sub>2</sub> (inicio tardío)	Neuraminidasa
Sialidosis	Amoniaco plasmático
Síndromes CDG	RM y ERM
Xantomatosis cerebrotendinosa	Cobre, ceruloplasmina en suero

\*Algunas de estas ataxias también se exponen en la Tabla 76.2.  
AOA: ataxia con apraxia oculomotora; CoQ: coenzima Q; ERM: espectroscopia por resonancia magnética; RM: resonancia magnética.

TABLA 76.4 Ataxias de inicio en niños o en adultos jóvenes con manifestaciones clínicas diferenciadas pero genéticamente poco conocidas	
ENTIDAD	SIGNOS CLÍNICOS/LABORATORIO
Ataxia de inicio temprano con reflejos conservados	Algunas tienen la mutación de la AF o la ARSACS; otras tienen genotipos desconocidos
Ataxia con hipogonadismo (ataxia de Holmes)	Hipogonadismo, primario o secundario
Ataxia con mioclonía (síndrome de Ramsay-Hunt)	Heterogénea; algunos relacionados con mutaciones del ADNmt; otros, lipofuscinosis ceroides, sialidosis, enfermedad de los cuerpos de Lafora; otros desconocidos

ADNmt: ADN mitocondrial; AF: ataxia de Friedreich; ARSACS: ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay.

pueden asociarse con ataxia en una proporción variable de pacientes. Debido a que la mutación del ADNmt puede dar lugar a una distribución tisular compleja de la sintomatología relacionada con la segregación replicativa del ADNmt mutante y a la susceptibilidad tisular variable a la deficiencia oxidativa, es posible que la sintomatología aislada del SNC relacionada con estas mutaciones sea difícil de definir con estudios de tejidos periféricos. Un buen ejemplo de segregación replicativa es la mutación NARP: si la mutación nt8993 supone una mayor proporción del ADNmt en tejido nervioso, puede dar lugar a una enfermedad infantil denominada *síndrome de Leigh*, que causa ataxia, retraso del desarrollo y lesiones simétricas del tronco encefálico detectadas en la RM.

Se identifican cada vez más defectos génicos nucleares que secundariamente causan defectos cualitativos o cuantitativos del ADNmt, codifican subunidades proteicas de la cadena respiratoria o intervienen en el ensamblaje de complejos respiratorios. En muchos de ellos, la ataxia puede ser parte de un cuadro fenotípico habitualmente complejo (Zeviani y Di Donato, 2004).

Ataxias autosómicas dominantes

Las ataxias autosómicas dominantes se suelen iniciar entre la tercera y quinta décadas de la vida, aunque hay una amplia variabilidad en la edad de inicio. La enfermedad se produce en cada generación del árbol genealógico; en general, la descendencia de padres afectados tiene un riesgo del 50% de heredar la enfermedad. La transmisión hombre a hombre de la enfermedad es una prueba definitiva de la herencia autosómica dominante. Se ha documentado ampliamente la heterogeneidad genética de las ataxias dominantes y sigue siendo una fuente abundante de descubrimientos de nuevos genes (Schols et al, 2004; Taroni y Di Donato, 2004) (Tabla 76.5). Se atribuye a Jackson et al y a Harding el inicio de estudios modernos en las ataxias dominantes; éstos fueron los primeros en localizar una forma en el cromosoma 6 y el segundo estableciendo criterios clínicos como preludio de los estudios genéticos. La terminología anterior de estas ataxias incluía *atrofias olivopontocerebelosas* y *ataxia de Marie*. Las ataxias dominantes progresivas se clasifican como SCA, término

Enfermedades mitocondriales y ataxia

La ataxia progresiva con frecuencia es un rasgo intrínseco de numerosas citopatías mitocondriales relacionadas con mutaciones del ADNmt. La asociación de ataxia con miopatía, oftalmoplejía externa u otros signos de mitocondriopatías como estatura corta, deficiencias endocrinológicas, aumento de proteínas en el LCR y degeneración pigmentaria retiniana puede indicar la presencia de una enfermedad mitocondrial. Algunas mutaciones del ADNmt se han asociado de manera específica con la ataxia, como la mutación nt8344 relacionada con la epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas (MERRF) y la mutación nt8993 en el gen de la adenosina trifosfatasa con debilidad neurogénica, retinitis pigmentosa y ataxia (NARP). Otros síndromes clásicos del ADNmt, como oftalmoplejía externa progresiva, síndrome de Kearns-Sayre y encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS), también



TABLA 76.5

**Ataxias autosómicas dominantes definidas según su genotipo**

ENFERMEDAD	LOCUS DEL GEN/GEN	MUTACIÓN
SCA-1	6p/ATXN1	Expansión CAG
SCA-2	12q/ATXN2	Expansión CAG
MJD (SCA-3)	1 Aq/ATXN3	Expansión CAG
SCA-4 <sup>a</sup>	16q/PLEK-HG4	Sustitución 5' UTR 1 nt
SCA-5	11q/SPTBN2	Mutación deleción/ sentido erróneo
SCA-6	1Qq/CACNA 1	Expansión CAG
SCA-7	3q/ATXN7	Expansión CAG
SCA-8	13q/ATXN80S	Expansión CTG
SCA-10	22q/ATXN10	Expansión ATTCT
SCA-11	15q/desconocido	Desconocida
SCA-12	5q/PPP2R2B	Expansión CAG
SCA-13	19q/KCNC3	Mutaciones de sentido erróneo
SCA-14	19q/PRKCG	Mutaciones de sentido erróneo
SCA-15	3q/desconocido	Desconocida
SCA-16	8q/desconocido	Desconocida
SCA-17	Qq/TBP	Expansión CAG
SCA-18	7q/desconocido	Desconocida
SCA-19 <sup>b</sup>	1q/desconocido	Desconocida
SCA-20	11q/desconocido	Desconocida
SCA-21	7q/desconocido	Desconocida
SCA-22 <sup>c</sup>	1 p/desconocido	Desconocida
SCA-23	20q/desconocido	Desconocida
SCA-24 <sup>d</sup>	1q/desconocido	Desconocida
SCA-25	2q/desconocido	Desconocida
SCA-26	19q/desconocido	Desconocida
SCA-27	13q/FGF74	Mutaciones de sentido erróneo
SCA-28	18q/desconocido	Desconocida
DRPLA	2p13.31 //A77V7	Expansión CAG
AE-1	12q/KCNA1	Mutaciones puntuales
AE-2	~19q/CACNA1A	Mutaciones puntuales

<sup>a</sup>No está claro que todas las familias relacionadas con 16q22 tengan una alteración en la puratofina.

<sup>b</sup>SCA-19 y SCA-22 pueden ser trastornos alélicos del mismo gen.

<sup>c</sup>La única familia con «SCA-24» descrita en la bibliografía podría tener un trastorno recesivo.

AE: ataxia episódica; DRPLA: atrofia dentatorrubro-pálido-luisiana; MJD: enfermedad de Machado-Joseph; SCA: ataxia espinocerebelosa. Datos de HUGO, [www.genome.ucl.ac.uk/nomenclature](http://www.genome.ucl.ac.uk/nomenclature).

seguido de un número que indica el *locus* cromosómico. Entre las ataxias dominantes que se denominan de forma diferente se incluyen la enfermedad de Machado-Joseph (MJD) (antes conocida como SCA-3) y la atrofia dentatorrubro-pálido-luisiana (DRPLA). Además, al menos se conocen dos *locus* genéticos para los síndromes de ataxia episódica. La ausencia de enfermedad sintomática en alguno de los progenitores afectados por ataxia autosómica dominante es rara, pero puede producirse por diversas razones. Los ejemplos incluyen penetración reducida de la enfermedad, inicio de la enfermedad en un niño antes de que comiencen los síntomas en el progenitor debido al efecto de anticipación, muerte del progenitor afectado antes de que

comiencen los síntomas y paternidad equivocada. Otras explicaciones pueden ser mutaciones de novo y expansión de un alelo de tamaño intermedio a un alelo patogénico en trastornos relacionados con secuencias repetitivas de nucleótidos.

### Manifestaciones clínicas de las ataxias dominantes

En conjunto, las ataxias dominantes progresivas relacionadas con diferentes mutaciones genéticas presentan unas manifestaciones clínicas superpuestas (Schols et al, 1997; Subramony, 2005). La principal manifestación en la mayoría de estas enfermedades es una ataxia gradualmente progresiva asociada con una serie de signos cerebelosos. Los pacientes presentan una ataxia progresiva de la marcha asociada con signos clínicos de ataxia en los miembros, como dismetría y adiadococinesia. El habla es disártrica, con frecuentes componentes espásticos. Son comunes las anomalías de los movimientos oculares relacionadas con la disfunción cerebelosa, que incluyen seguimiento anómalo y sacudidas imprecisas, además de nistagmo. Muchos de los trastornos, pero no todos, también se asocian con signos clínicos relacionados con afectación de estructuras del SNC distintas al cerebelo y a sus conexiones. Entre las anomalías oculomotoras no relacionadas con la disfunción cerebelosa se incluyen parálisis de la mirada, ptosis, blefaroespasmos y «fijación ocular». Numerosos pacientes presentan déficits bulbares añadidos, como atrofia facial, fasciculaciones faciales, atrofia y fasciculaciones de la lengua y poca capacidad para toser. Los signos de la motoneurona superior, como reflejos exagerados con o sin espasticidad y los signos de Babinski se producen pronto en numerosas ataxias dominantes. Los signos extrapiramidales, como síndromes acinéticos-rígidos, facies hipomímica, corea, atetosis y distonía, tienden a producirse de forma variable en la ataxia dominante en diferentes etapas de la enfermedad (Fig. 76.6). Con frecuencia existe enfermedad nerviosa periférica e incluye pérdida sensitiva distal y pérdida de reflejos tendinosos profundos, además de amiotrofia, calambres y fasciculaciones. En ataxias dominantes selectivas, pueden encontrarse asociados signos cerebrales, como deterioro cognitivo o crisis; en otras, existen signos de enfermedad retiniana con pérdida visual (Figura 76.7). Puede producirse epilepsia en algunos genotipos. En muchos pacientes pueden producirse piernas inquietas y alteraciones del sueño. En ciertos genotipos se han observado otros signos clínicos como distonía focal, temblor en reposo y postural, temblor de cabeza, temblor palatal y signos psiquiátricos como brotes agresivos, síntomas esquizofrénicos, depresión grave y apatía.

El síndrome motor es inexorablemente progresivo con pérdida de la ambulación en 10-15 años. En general, una velocidad de progresión más rápida se correlaciona con un inicio más temprano de la enfermedad.

Las mutaciones genéticas individuales con frecuencia tienen una heterogeneidad fenotípica considerable. Parte de la heterogeneidad clínica entre miembros de la misma familia se relaciona con la duración de la enfermedad; por ejemplo, el nistagmo previamente presente puede desaparecer a medida que se ve afectado el sistema de sacudidas o los reflejos tendinosos profundos exagerados pueden desaparecer por un aumento de la afectación nerviosa periférica. Otras diferencias en los signos clínicos se relacionan con la gravedad de la propia mutación genética u otros factores todavía desconocidos, como genes modificadores.

Los síndromes de ataxia episódica (AE) causan episodios intermitentes de desequilibrio, disartria, vértigo y movimientos oculares anó-



FIGURA 76.6 Distoria en un paciente con enfermedad de Machado-Joseph.

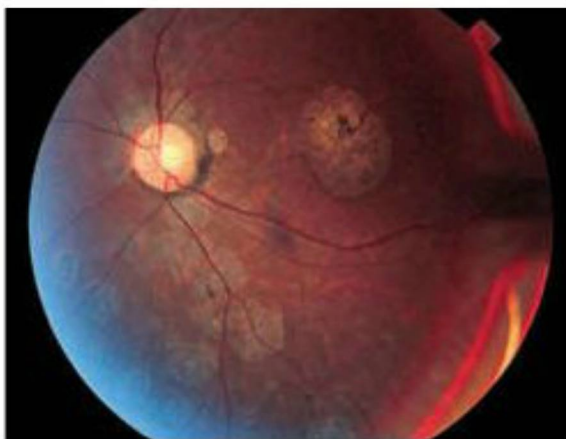


FIGURA 76.7 Maculopatía en un paciente con ataxia espinocerebelosa tipo 7.

malos de minutos a horas de duración. La AE está producida al menos por dos mutaciones genéticas diferentes. La AE-1 se asocia con breves episodios de ataxia y ninguna anomalía cerebelosa intercrisis; sin embargo, numerosos pacientes tienen mioquimia musculoesquelética intercrisis. En la AE-2 los episodios atáxicos son más prolongados y pueden asociarse con anomalías intercrisis como nistagmo.

Algunos pacientes con AE-2 también desarrollan ataxia progresiva. Parecen existir otros dos síndromes de AE no relacionados con estos dos defectos génicos; por ejemplo, el transportador de glutamato EAAT1 (Jen y Baloh, 2003; Jen et al, 2005).

### **Diagnóstico por la imagen y otras pruebas de laboratorio en ataxias dominantes**

La RM y la tomografía computarizada (TC) cerebrales son útiles para excluir numerosos trastornos que producen ataxia, de causas distintas a las hereditarias como ictus, tumores y esclerosis múltiple. Las ataxias dominantes se asocian con atrofia progresiva del cerebelo; además, también puede haber atrofia de protuberancia, bulbo raquídeo, pedúnculos cerebelosos medios y médula cervical superior (Klockgether et al, 1998). Puede existir cierta hiperintensidad de los pedúnculos cerebelosos medios en las imágenes potenciadas en T2. Los estudios de imagen por sí solos son insuficientes para diferenciar los diversos genotipos. Las SCA-1, SCA-2 y SCA-3 suelen asociarse con atrofia pontocerebelosa, y la SCA-6 lo hace con atrofia cerebelosa aislada (Fig. 76.8). La experiencia con otros trastornos es limitada. Numerosas ataxias dominantes también se asocian con signos de polineuropatía axonal en estudios de conducción nerviosa y respuestas evocadas anómalas del tronco cerebral. Las ataxias dominantes en general no se asocian a manifestaciones sistémicas.

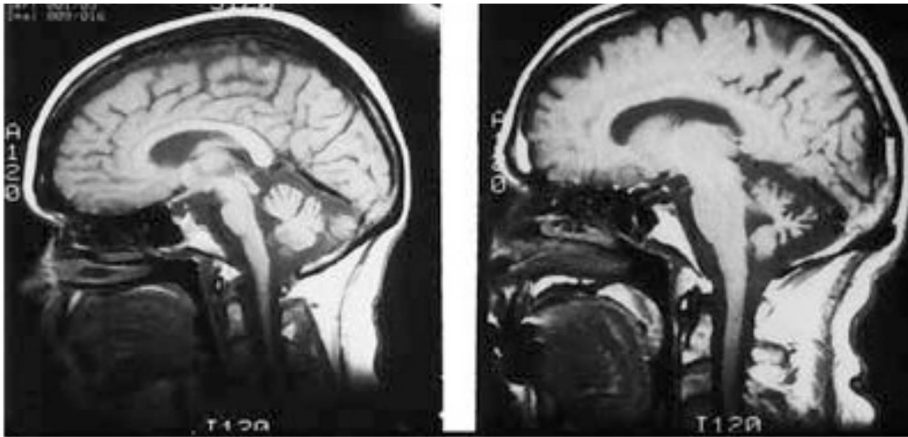
### **Neuropatología**

Las SCA-1, SCA-2 y SCA-7 habitualmente se asocian con una afectación bastante amplia del sistema nervioso, incluida la pérdida de células de Purkinje del cerebelo, neuronas pontinas y neuronas olivares (Robitaille et al, 1997). Además, también pueden verse afectadas otras estructuras como las células de los ganglios de la raíz dorsal, las células de la columna de Clarke y las motoneuronas inferiores y craneales, junto con sus vías. En la SCA-3, las células de Purkinje cerebelosas se encuentran bastante conservadas, pero existe una afectación grave de las neuronas pontinas, células de la columna de Clarke y células de la sustancia negra. También se produce una afectación de las motoneuronas espinales y de los núcleos vestibulares. La SCA-6 se caracteriza por una afectación aislada de las células de Purkinje y de las neuronas olivares. Las neuronas corticales cerebrales pueden perderse en SCA-17, DRPLA y, en menor grado, en SCA-2.

### **Mutaciones genéticas y correlaciones fenotipo/genotipo en ataxias dominantes**

La mutación génica subyacente afecta al cuadro clínico hasta cierto punto, pero las diferencias clínicas entre los diversos genotipos no son suficientes para permitir un diagnóstico clínico seguro del genotipo, sin un análisis de mutación adecuado. En la Tabla 76.6 se resumen algunas manifestaciones clínicas que pueden ayudar en la diferenciación clínica de varias ataxias dominantes progresivas.

Tanto las expansiones inestables de secuencias repetidas de nucleótidos (Fig. 76.9) como las mutaciones puntuales se han relacionado con las ataxias dominantes. Al menos siete ataxias dominantes se relacionan con expansiones inestables de repeticiones CAG en secuencias de codificación de genes específicos heredados de forma heterocigota (David et al, 1998; Pulst y Nechiporuk, 1996; Zuchenko et al, 1997; Zuhlke et al, 2001); todas son enfermedades progresivas. Debido a que los códigos CAG de la glutamina y del producto proteico del gen mutado contienen un número excesivo de glutaminas, mu-

**FIGURA 76.8**

Hallazgos de resonancia magnética en la ataxia dominante. *Izquierda*, atrofia pontocerebelosa en un paciente con enfermedad de Machado-Joseph. *Derecha*, atrofia cerebelosa aislada en un paciente con ataxia espinocerebelosa tipo 6.

chas de estas enfermedades son ejemplos de trastornos poliglutámicos. En el caso de la SCA-12, la expansión CAG se produce en una región promotora no codificante del gen *PPP2R2B*. Las enfermedades por expansión CAG se caracterizan por una correlación inversa

**TABLA 76.6**

#### Signos fenotípicos de mutaciones génicas específicas en las ataxias dominantes

SIGNO	ATAXIA DOMINANTE RELACIONADA
Edad de Inicio	Adulto joven: SCA-1, SCA-2, SCA-3 Infantil: frecuente en DRPLA, SCA-7 Adulto mayor: SCA-6
Grado de anticipación a la edad de inicio	Más en SCA-7, DRPLA
Evolución benigna	SCA-6
Signos de motoneurona superior	SCA-1-7-8, MJD; raros en SCA-2
Síndrome de acinesia-rigidez	MJD, SCA-2
Corea	Importante en DRPLA Puede producirse de forma tardía en otras ataxias espinocerebelares
Temblor de acción	SCA-12
Sacudidas muy lentas	SCA-2, SCA-7 Puede producirse tardíamente en SCA-1, SCA-3 Infrecuente en SCA-6
Nistagmo vertical hacia abajo	SCA-6, AE-2
Arreflexia generalizada	SCA-2, SCA-4 SCA-3 de inicio en adulto mayor
Pérdida visual	SCA-7
Crisis epilépticas	SCA-10, DRPLA de inicio temprano y SCA-7
Demencia/manifestaciones psiquiátricas	SCA-17, DRPLA, SCA-12, SCA-27
Mioclónia	DRPLA, SCA-14
Retraso mental	SCA-13
Síntomas episódicos	AE-1, AE-2

AE: ataxia episódica; DRPLA: atrofia dentatarrubro-pálido-luisiana; MJD: enfermedad de Machado-Joseph; SCA: ataxia espinocerebelosa.

entre el número de repeticiones en el alelo expandido y la edad de inicio. Las repeticiones de mayor tamaño también se asocian con una progresión más rápida de la enfermedad y con una atrofia más rápida de estructuras de la fosa posterior. Por tanto, la heterogeneidad fenotípica entre genotipos individuales se encuentra relacionada con una interacción compleja entre el tamaño de las repeticiones en un individuo concreto, la duración de la enfermedad y los factores ambientales y genéticos adicionales cuya naturaleza se desconoce. La naturaleza inestable de estas expansiones produce un cambio en el tamaño de las repeticiones de una generación a otra, y representa la variabilidad en la edad de inicio y parte de la heterogeneidad fenotípica. La anticipación observada en la edad al inicio de numerosas ataxias dominantes puede explicarse, al menos de forma parcial, por la expansión de estas repeticiones inestables. Habitualmente, la transmisión paterna de la enfermedad se asocia con una mayor tendencia a la expansión. La expansión CAG de la SCA-6, en la que interviene la subunidad del gen del canal del calcio neuronal, es excepcional en cuanto a que se transmite de forma estable en gran parte. Esto parece ser cierto también para la expansión CAG en la proteína de unión TATA de la SCA-17, aunque con excepciones a la regla. En la siguiente sección se describen brevemente las ataxias espinocerebelosas en las que se ha identificado el gen.

*Ataxia espinocerebelosa de tipo 1.* La edad de inicio es variable, de la infancia a más de 70 años, aunque la media es de 30 años. El cuadro clínico inicial es un síndrome cerebeloso asociado con signos de la motoneurona superior (Goldfarb et al, 1996; Sasaki et al, 1996; Schols et al, 2004). Más adelante, pueden aparecer oftalmoparesia, movimientos sacádicos lentos, una polineuropatía predominante sensitiva, amiotrofia y algunas manifestaciones extrapiramidales, como corea y distonía. La disartria es temprana y la disfagia significativa es un síntoma más tardío. Puede existir tos no productiva y mioquimia facial. Se producen cambios cognitivos, como disfunción ejecutiva, y el curso normal antes de la muerte es de 15-20 años. La mutación génica es una expansión CAG inestable en el gen ataxina 1 (*ATXN1*) en el cromosoma 6, y existe una superposición entre el extremo superior de la normalidad y el extremo inferior del rango patológico (Tabla 76.7). Sin embargo, los alelos normales de gran tamaño pueden diferenciarse de los alelos pequeños patogénicos por la presencia de interrupciones CAT en los primeros, detectados por la presencia de un lugar de restricción para la enzima Sfa NI.

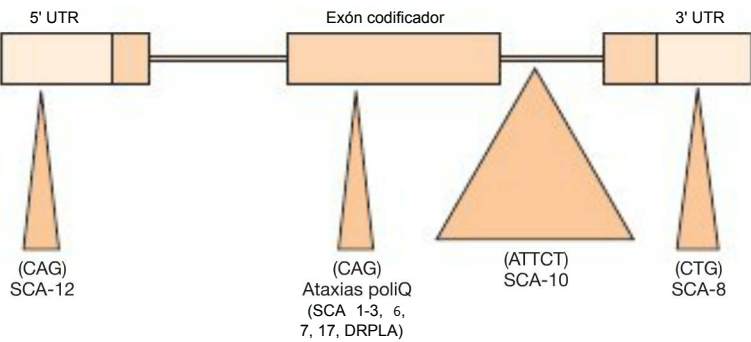


FIGURA 76.9 Representación esquemática de expansiones de nucleótidos que causan ataxias dominantes. (Cortesía del Dr. H. Paulson, University of Iowa Carver School of Medicine, Iowa City, Iowa.)

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 2.** Este trastorno es similar a la SCA-1, aunque en su origen se diferenció genéticamente por estudios de una gran población endogámica en la zona del este de Cuba. La SCA-2 posee un espectro fenotípico más amplio que la SCA-1, aunque el diagnóstico molecular es básico para la confirmación. Por tanto, la presencia de movimientos sacádicos lentos al inicio de la enfermedad, además de la neuropatía periférica con arreflexia generalizada, puede apuntar a la SCA-2 (Wadia et al, 1998). Entre otras manifestaciones de la SCA-2 se incluyen distonía, parkinsonismo que responde a la levodopa y deterioro cognitivo (Burk et al, 1999; Cancel et al, 1997). Tiene un curso similar a la SCA-1. Se ha descrito una forma infantil por un alelo hiperexpandido. La mutación es una expansión CAG en el gen ataxina 2 (*ATXN2*) en el cromosoma 12, con alelos normales que varían entre 15 y 31 repeticiones. Aunque los alelos normales suelen tener interrupciones CAA, los alelos patogénicos suelen ser contiguos, aunque se han descrito excepciones (Costanzi-Porrini et al, 2000).

**Enfermedad de Machado-Joseph (SCA-3).** Es probablemente la ataxia espinocerebelosa con mayor prevalencia mundial. De nuevo, el trastorno posee numerosas similitudes con SCA-1 y SCA-2, con una edad de inicio y un curso no muy diferentes de la SCA-1. Igual que la SCA-2, parece tener un espectro fenotípico más amplio. Ade-

más de los signos cerebelosos, los pacientes desarrollan muchos signos del tronco encefálico, como fasciculaciones de cara y lengua o mioquimia, poca tos, atrofia facial y disfagia. Se han observado signos oculares no cerebelosos como movimientos sacádicos lentos, movimientos desconjugados, oftalmoparesia, ptosis, retracción palpebral y blefaroespasmos. En numerosos pacientes, las manifestaciones extrapiramidales, como parkinsonismo que responde a la levodopa o distonía, pueden dominar el cuadro clínico (Subramony et al, 2002). Los casos de inicio más tardío pueden caracterizarse por ataxia, amiotrofia y arreflexia y neuropatía periférica.

Entre otros signos se incluyen deterioro cognitivo cerebeloso, alteraciones del sueño, como piernas inquietas, y déficits autonómicos (Friedman et al, 2003; Kawai et al, 2004; Yeh et al, 2005). La discriminación alterada de la temperatura en una forma generalizada puede ser un signo de la enfermedad de Machado-Joseph (Schols et al, 1996). La mutación es una expansión CAG inestable en el gen ataxina 3 (*ATXN3*) en el cromosoma 14, y el rango patogénico entre 53 y 86 se distingue fácilmente del límite superior de la normalidad de 47 repeticiones. Recientemente, se ha descrito un alelo de 45 repeticiones con síntomas (Padiath et al, 2005) y se han encontrado alelos de tamaño intermedio en programas de detección genética en las Azores (Lima et al, 2005).

TABLA 76.7 Pruebas genéticas disponibles actualmente para la detección de las ataxias relacionadas con las expansiones de repeticiones de nucleótidos				
ENFERMEDAD	REPETICIÓN	NORMAL	MUTABLE NORMAL	PENETRANCIA COMPLETA
Ataxia de Friedreich <sup>a</sup>	GAA	<33	34-65 (U)	66-1.700
SCA-1	CAG	<44	36-38 (U)	39-91 <sup>b</sup>
SCA-2	CAG	<31	Ninguno conocido	32-64
SCA-3	CAG	<47	48-51	53-86
SCA-6	CAG	< 18	19 <sup>c</sup>	20-33
SCA-7	CAG	< 19	30-35	36-460
SCA-8	CTA/CTG	<50	V. texto	80-250
SCA-10	ATTCT	<29	Ninguno conocido	800-4.500
SCA-12	CAG	<32	Ninguno conocido	51-78
SCA-17	CAG	<42	Ninguno conocido	49-66
DRPLA	CAG	<35	Ninguno conocido	48-93

<sup>a</sup>La expansión GAA es homocigota en el 97% y heterocigota en el resto, junto con una mutación puntual en el alelo no expandido.  
<sup>b</sup>39-44 repeticiones en el gen SCA-7 son patogénicas si no están interrumpidas y no patogénicas si están interrumpidas, una distinción que puede hacerse con la prueba de restricción SfaI.  
<sup>c</sup>Este tamaño es un mutable normal, en una persona de edad avanzada sintomática y en una persona más joven con ataxia que era homocigota para este alelo.  
DRPLA: atrofia dentatorrubro-pálido-luisiana; SCA: ataxia espinocerebelosa; U: repeticiones no interrumpidas.



**Ataxia espinocerebelosa de tipo 5.** Esta ataxia dominante, descrita en descendientes de los abuelos paternos del presidente Lincoln (*ataxia de Lincoln*), también se ha descrito en familias francesas y alemanas. La edad de inicio es amplia (de 10 a 68 años), con anticipación aparente. La enfermedad es lentamente progresiva, con déficits sobre todo cerebelosos y con signos piramidales menores (Day et al, 2000). Recientemente se han descrito mutaciones en el gen espectrina  $\beta$ -III (*SPTBN2*) (Ikeda et al, 2006). En dos de las familias se encontraron pequeñas delecciones exónicas; la tercera tenía una mutación de sentido erróneo (758 T a C). La espectrina  $\beta$ -III puede tener un papel en la estabilización del transportador del glutamato EAAT4 en la membrana plasmática.

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 6.** La edad de inicio es superior (a finales de los 40-50 años). La SCA-6 suele tener signos cerebelosos relativamente puros y, en ocasiones, signos piramidales menores. Puede producirse vértigo posicional y con frecuencia se ve un nistagmo descendente (Gómez et al, 1997). La SCA-6 puede ser compatible con tener una vida normal. Está causada por una expansión CAG en el gen que codifica el canal de calcio neuronal (tipo P/Q, subunidad  $\alpha$ ). La SCA-6 comparte signos fenotípicos con la miografía hemipléjica y la AE-2, que son alélicas. Debido al inicio tardío, en la SCA-6 con frecuencia no se detectan antecedentes familiares positivos.

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 7.** Es la única SCA en la que se produce una pérdida visual importante relacionada con una maculopatía. Por lo demás, el cuadro clínico es similar al de SCA-1, de SCA-2 y de la enfermedad de Machado-Joseph, con una combinación de ataxia cerebelosa y espasticidad, con frecuencia de naturaleza extrema. Los movimientos sacádicos lentos son frecuentes, y los signos extrapiramidales y la neuropatía periférica son infrecuentes. En diferentes familiares puede producirse una pérdida visual y signos del SNC en una combinación variable; en los casos de inicio temprano, la pérdida visual puede preceder a la ataxia y, en los casos de inicio tardío, la ataxia precede a la pérdida visual (Schols et al, 2004). La afectación visual subclínica puede detectarse por un defecto en el eje trítan en la prueba de visión en color Farnsworth D15 o por electroretinograma. La SCA-7 se relaciona con una expansión CAG en el gen ataxina 7 (*ATXN7*) en el cromosoma 3. Esta expansión tiende a ser más inestable que otras expansiones CAG; se han documentado casos de inicio infantil, habitualmente heredados por transmisión paternal, pueden presentarse antes de que el progenitor afectado presente síntomas y tienen un cuadro clínico más florido, con cambios cognitivos y crisis epilépticas, así como un curso más rápido. De forma similar, puede producirse una forma devastadora en el lactante por una expansión muy grande que puede escapar a la detección por reacción en cadena de la polimerasa.

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 8.** La SCA-8 se ha relacionado con una expansión inestable de un tracto de CTG (110 a 250; normal < 73) en la región 3' no traducida del gen en el cromosoma 13 (Koob et al, 1999). Los pacientes presentan una ataxia lentamente progresiva, espasticidad variable y reflejos tendinosos enérgicos. Se han observado temblor y fluctuación de los síntomas en pacientes finlandeses con la expansión SCA-8 (Juvonen et al, 2000). Existe controversia sobre el papel primario de esta expansión en la ataxia, porque también se ha hallado la misma expansión CTG en pacientes con otros trastornos, como ictus y enfermedad de Parkinson, e incluso en muestras de la población general (Stevanin et al,

2000; Worth et al, 2000). Koob et al (1999) han estudiado de forma amplia la transmisión vertical de la expansión en sólo una familia, en la que se calculó una puntuación lod significativa; incluso en esta familia se hallaron varios individuos sin penetrancia que poseían expansiones de la repetición en un rango superior al normal, pero supuestamente no patogénico (250 a 800 repeticiones). Por tanto, sigue la controversia al interpretar una repetición CTG expandida en un individuo con ataxia; esta prueba probablemente no es útil para las pruebas predictivas de individuos de riesgo.

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 10.** En la SCA-10 se produce aún otra forma de expansión de repeticiones, un trastorno caracterizado por ataxia progresiva y epilepsia. La mutación es una gran expansión inestable (800 a 4.500 repeticiones; normal < 29) de una repetición de un pentanucleótido (ATTCT) en el cromosoma 22 (Matsuura et al, 2000). Se inicia entre los 14 y 45 años de edad. La ataxia es una manifestación uniforme y que progresa de forma lenta. Se producen crisis, generalizadas y parciales complejas, en el 25-85% de las familias afectadas. Existen manifestaciones variables piramidales, de los nervios periféricos y neuropsiquiátricas (Lin y Ashizawa, 2005). Hasta el momento, la enfermedad sólo se ha descrito en familias de México y Brasil.

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 12.** La SCA-12 se describió en su origen en una familia americana de ascendencia alemana, pero se ha descrito en otras familias del subcontinente indio (Holmes et al, 1999; Srivastava et al, 2001). Entre las manifestaciones habituales se incluyen un temblor de acción de manos y cabeza, bradicinesia, ataxia leve y manifestaciones psiquiátricas, con inicio a los 40 años. La expansión CAG relacionada con la SCA-12 se produce en la región promotora del gen *PPP2R2B* en el cromosoma 5 y no se codifica aparentemente en un tracto de poliglutamina.

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 13.** Esta mutación se ha encontrado hasta ahora en dos familias, una de ascendencia francesa y otra filipina. La primera presentaba una ataxia de progresión muy lenta y de inicio infantil, así como ligero retraso del desarrollo (Herman-Bert et al, 2000). En la familia filipina, la edad de inicio era más tardía y sus miembros no tenían retraso mental (Waters et al, 2005). En ambas había mutaciones de sentido erróneo en el exón 2 del canal de potasio dependiente del voltaje (*KCNC3*), 1154G→A y 1639C→A (Waters et al, 2006).

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 14.** Este trastorno se caracteriza por un cuadro clínico complejo y variable, que incluye ataxia, mioclonía axial, temblor de cabeza y ondulaciones musculares en algunos casos (Clien et al, 2005; Klebe et al, 2005; Yabe et al, 2003). La SCA-14 se ha relacionado con varias mutaciones de sentido erróneo en los dominios regulador y catalítico del gen y de la proteína cinasa C (*PRKCG*) en el cromosoma 19.

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 17.** La SCA-17 posee un fenotipo muy variable que incluye ataxia, signos de motoneurona superior, deterioro cognitivo temprano y grave con cambios de conducta significativos, discinesias, distonía y signos parkinsonianos. Se considera una enfermedad de la poliglutamina y está relacionada con una repetición CAG expandida en el gen de la proteína de unión TATA (rango patogénico 45 a 66 repeticiones; normal < 42). La herencia es autosómica dominante, aunque en ocasiones se han descrito casos esporádicos (Hagenah et al, 2004; Koide et al, 1999; Rolfs et al, 2003).

**Ataxia espinocerebelosa de tipo 27.** En una familia holandesa con ataxia, temblor de manos temprano y síntomas psiquiátricos como brotes de agresividad, se ha identificado una mutación en sentido erróneo del gen del factor de crecimiento fibroblástico 14 (Van Swieten et al, 2003).

**Atrofia dentatorrubro-pálido-luysiana.** La DRPLA es común en Japón y se relaciona con una expansión CAG inestable en el gen atrofina del cromosoma 12. La edad de inicio es muy variable; los casos de inicio infantil se presentan con epilepsia mioclónica, deterioro cognitivo, ataxia y otros signos. Los casos de inicio más tardío pueden ser similares a la enfermedad de Huntington o tienen una ataxia relativamente aislada.

**Ataxia episódica de tipo 1.** La mutación en la AE-1 afecta a un gen del canal de potasio (*KCANI*) en el cromosoma 12. Los pacientes presentan episodios breves (minutos) de desequilibrio. Entre crisis, los pacientes no tienen alteraciones cerebelosas, pero pueden manifestar una mioquímica esquelética.

**Ataxia episódica de tipo 2.** La AE-2 se ha relacionado con mutaciones sin sentido y de sentido erróneo en la subunidad alfa-1 del gen del canal de calcio neuronal, *CACNLAI* (Ophoff et al, 1996). Se ha documentado poca penetrancia y variabilidad fenotípica en la AE-2 (Danier et al, 1999). Los episodios de ataxia en la AE-2 duran muchas horas y pueden asociarse con migraña, diplopia, disartria y mareos. Numerosos pacientes presentan nistagmo interictal y algunos tienen ataxia progresiva posteriormente. Otros casos también pueden presentar un aumento de la ataxia sin características episódicas.

## Patogenia

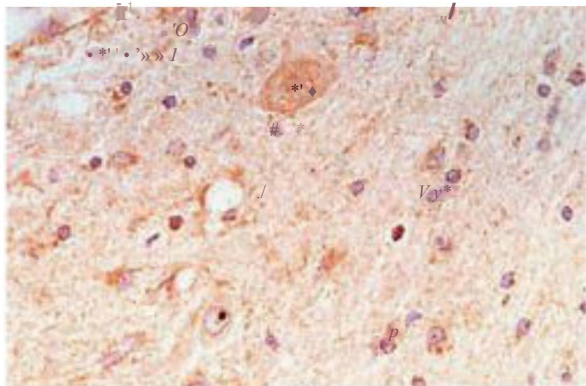
Recientemente se ha revisado la patogenia de las ataxias dominantes (Dueñas et al, 2006). Los trastornos por expansión CAG se han considerado ejemplos de una mutación de «ganancia tóxica de función» relacionada con el mal plegamiento y la agregación del producto proteico del alelo expandido. En todas estas enfermedades se ha identificado la presencia de agregados nucleares (Fig. 76.10) o citoplásmi-

eos que contienen la proteína en cuestión (Ross y Poirier, 2004). Esta proteína mal plegada puede afectar a otros procesos nucleares y citoplásmicos (Fig. 76.11). Entre las vías importantes que se ha comprobado que se encuentran afectadas se incluyen la vía de ubiquitina-proteasoma y chaperonas moleculares, componentes que pueden verse para colocalizarse con las proteínas agregadas. Además, se ha observado que las manipulaciones de ambos sistemas alteran la toxicidad de la proteína mutante. Se ha detectado que la vía de la transglutamina se encuentra afectada en algunos casos y pueden ser una diana terapéutica potencial (Hoffner y Djian, 2005). La disregulación transcripcional como resultado de una proteína mal plegada en el núcleo puede ser un factor importante. Las anomalías de la señalización del calcio pueden tener un papel en algunas ataxias espinocerebelosas. Muchos genes que intervienen en la manipulación del calcio pueden estar hiporregulados (Serra et al, 2004) y la homeostasia del calcio puede estar alterada. La mutación de la SCA-6 afecta al canal del calcio y puede alterar su función (Matsuyama et al, 2004). Se han observado cambios secundarios en la función mitocondrial que conducen a estrés oxidativo y activación de vías apoptóticas que incluyen caspasa 3 y 9 y mecanismos apoptóticos mitocondriales (Dueñas et al, 2006). La hipótesis de la ganancia de función ha llevado a la posibilidad de realizar una terapia por desconexión del alelo mutado mediante interferencia del ARN (Xia et al, 2004). Entre otros potenciales abordajes terapéuticos se encuentran en los episodios descendentes, como agregación de proteínas, función mitocondrial anormal, activación de caspasas y homeostasis del calcio alterada (Dueñas et al, 2006).

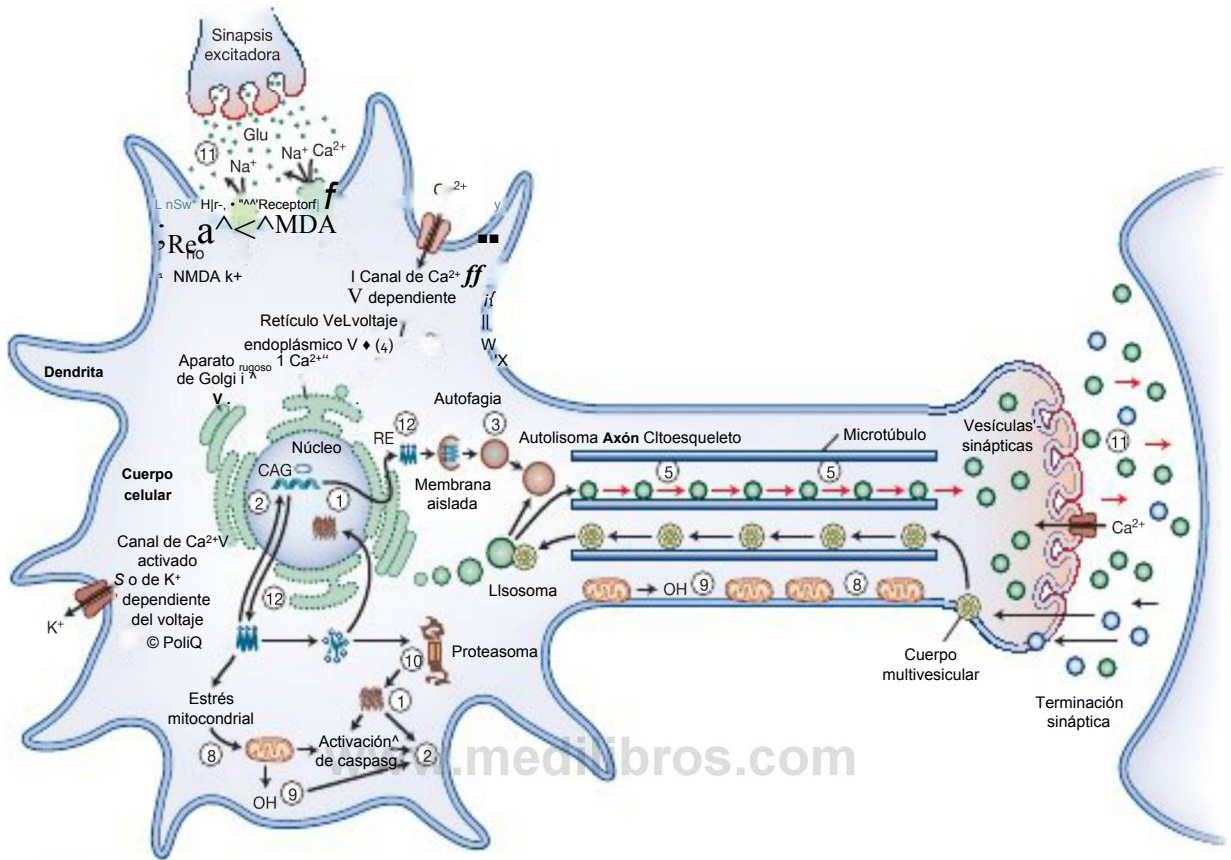
En los trastornos no poliglutamínicos se están estudiando varias series de mecanismos patogénicos. La expansión CAG de la SCA-12 en la región promotora puede alterar realmente el nivel de expresión génica. La disfunción de los canales iónicos, como cambios de densidad de la corriente y del tráfico de canales, puede ser la base de los síndromes de ataxia episódica y SCA-13. La estabilidad reducida del producto del gen mutado y las alteraciones secundarias posteriores (ganancia tóxica de función, haploinsuficiencia o efectos negativos dominantes en la proteína normal) pueden tener un papel en la SCA-14 y SCA-27. Se ha propuesto la neurotoxicidad mediada por el ARN para la expansión CTG de la SCA-8 en la región 5' no traducida del gen (Ranum y Cooper, 2006), aunque la expresión bidireccional del alelo mutado también puede implicar un mecanismo poliglutamina de esta enfermedad (Moseley et al, 2006). Las mutaciones de espectrina beta-111 en la SCA-5 pueden alterar la concentración de un transportador de glutamato específico de las células de Purkinje y cambiar el tráfico de vesículas (Ikeda et al, 2006).

## Ataxias ligadas al cromosoma X

La ataxia hereditaria ligada al cromosoma X se ha descrito en la bibliografía médica. De mayor interés es el síndrome de ataxia-temblor X frágil que se ha descrito en los abuelos de pacientes con retraso mental X frágil, con una expansión en el gen *FMRI* en un rango de permutación (Hagerman y Hagerman, 2004). La mutación completa es una expansión de una repetición CGG en el gen superior a 200; los cromosomas normales poseen menos de 54 repeticiones. Los abuelos maternos de los pacientes pueden portar una premutación del rango de 55 a 200. Se ha calculado que un tercio de estos hombres pueden desarrollar una enfermedad neurológica más adelante. El fenotipo de este síndrome ha incluido ataxia, temblor, signos parkinsonianos y demencia (síndrome de ataxia-temblor X frágil o FXTAS). También puede producirse disautonomía. Es necesario buscar la premutación



**FIGURA 76.10** Inclusión nuclear que contiene ataxina 3 en neuronas pontinas de un paciente con enfermedad de Machado-Joseph, demostrada con anticuerpos antiataxina 3.



**FIGURA 76.1 1** Ilustración de los numerosos procesos celulares que pueden verse afectados por la expansión de poliglutaminas en las ataxias dominantes. 1: agregación; 2: apoptosis; 3: autofagia; 4: alteraciones de la homeostasia del  $\text{Ca}^{2+}$ ; 5: alteración del transporte axonal y del tráfico de vesículas; 6: excitotoxicidad; 7: interferencia en la transcripción génica; 8: alteración mitocondrial; 9: estrés oxidativo; 10: alteraciones de la degradación del proteasoma; 11: disfunción sináptica; 12: respuesta de proteína desplegada (UPR); 13: disfunción del canal de potasio;  $\text{Ca}^{2+}$ : iones de calcio; Glu: glutamato;  $\text{K}^{+}$ : iones de potasio;  $\text{Na}^{+}$ : iones de sodio; Q: glutamina; RE: retículo endoplásmico; Ub: ubiquitina. (Reproducido con permiso de: Dueñas, A. M., Goold, R. y Giunti, P. 2006, «Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias», *Brain*, vol. 129, págs. 1357-1370.)

en pacientes con un fenotipo de ataxia y temblor idiopáticos o atrofia multisistémica, especialmente si hay antecedentes familiares de retraso mental. Muchos de estos pacientes tienen una hiperintensidad T2 característica en los pedúnculos cerebelosos medios. Se han descrito ocasionales portadoras de la premutación con FXTAS. Patológicamente, existen inclusiones intranucleares eosinofílicas características en neuronas y astrocitos. Se ha propuesto que los alelos con la premutación producen valores elevados del ARNm correspondiente; esto puede ser otro ejemplo de ganancia de función del ARN.

## ATAXIAS ESPORÁDICAS

La existencia de ataxia cerebelosa progresiva clínicamente semejante a las ataxias hereditarias, pero sin una etiología genética definida, se

aceptó hace más de 100 años. La expresión *ataxia esporádica* se ha empleado para designar un proceso de este tipo, una vez excluidas otras causas bien establecidas de ataxia cerebelosa. Algunas de las causas comunes de ataxia como esclerosis múltiple, ictus y tumores, pueden descartarse fácilmente mediante el uso de estudios de imagen. Otras causas de ataxia como el consumo de alcohol o el hipotiroidismo no tienen hallazgos específicos radiológicos y pueden diagnosticarse sólo realizando una historia y unas pruebas de laboratorio adecuadas. Existen pocos datos sobre la etiopatogenia de casos realmente esporádicos de ataxia. En la ataxia esporádica de inicio infantil o juvenil la causa subyacente pueden ser mutaciones genéticas individuales aún no definidas. Cuando la ataxia esporádica se inicia en adultos de más edad (ataxia idiopática de inicio tardío), puede ser consecuencia de una interrelación compleja entre factores genéticos y ambientales. Aún no está clara la etiología exacta de estos síndro-

mes. Debe observarse que entre pacientes con diagnóstico de ataxia esporádica un porcentaje muy reducido tiene resultados positivos a una de las mutaciones genéticas conocidas. Es difícil hacer una recomendación específica respecto a las pruebas genéticas que son necesarias en un paciente con ataxia esporádica. En un reciente estudio de 112 casos de ataxia esporádica, se encontró una mutación de la ataxia de Friedreich en el 4%, SCA-2 en el 1%, SCA-3 en el 2% y SCA-6 en el 6% de los pacientes (Abele et al, 2002). La premutación X frágil también puede asociarse con estos casos (Brussino et al, 2005). Deben considerarse algunos análisis de mutación en pacientes con ataxia esporádica si los antecedentes familiares no son muy claros o si el cuadro clínico es más habitual de una de las ataxias determinadas genéticamente. Entre los pacientes con ataxia idiopática de inicio tardío, algunos presentan signos no cerebelosos.

### Atrofia cerebelosa cortical esporádica

La atrofia cerebelosa cortical esporádica se suele iniciar en pacientes de más de 50 años de edad y produce una ataxia progresiva no asociada con otros déficits neurológicos, incluso muchos años después del comienzo. En la RM y en el examen anatomopatológico habitualmente suele observarse una atrofia cerebelosa aislada, aunque esta correlación no es absoluta. La enfermedad evoluciona de manera lenta, con una supervivencia mediana de más de 20 años desde el inicio.

### Ataxia esporádica con déficits no cerebelosos añadidos

Los pacientes con ataxia esporádica con déficits no cerebelosos añadidos presentan una ataxia lentamente progresiva, aunque pronto desarrollan otros signos, como signos de la motoneurona superior, oftalmoplejía, rasgos parkinsonianos e insuficiencia autonómica. En concordancia, en la RM y en el examen anatomopatológico se observa una degeneración del cerebelo y del tronco cerebral; las estructuras autonómicas también pueden verse afectadas. Por tanto, el cuadro clínico de este trastorno se fusiona con la forma de la atrofia olivopontocerebelosa de la atrofia multisistémica (AMS). Gilman et al (2000) han demostrado que, entre pacientes con ataxia progresiva idiopática, el 25-35% desarrollarán una AMS probable en 5-10 años; Abele et al (2002) también han referido una tasa similar. La prueba clínica en la mayoría de los casos será la suma de parkinsonismo y déficits autonómicos, pero una pequeña parte de los pacientes sólo desarrollarán una insuficiencia autonómica. Entre estos signos se incluyen hipotensión ortostática, incontinencia y disfunción eréctil; los signos parkinsonianos son rigidez e hipomimia facial. Una edad de inicio más avanzada y una progresión más rápida a un estado discapacitante indican la presencia de un riesgo superior de que se produzca esta transmisión. La supervivencia mediana de esta transición ha sido de sólo 3,5 años. La electromiografía esfinteriana y las pruebas autonómicas cardiovasculares pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de la AMS. En las ataxias hereditarias es infrecuente hallar signos de insuficiencia autonómica, aunque en etapas tardías no es raro encontrar una disfunción vesical.

### Planteamiento clínico en pacientes con ataxias degenerativas

Un cuidadoso planteamiento clínico en pacientes que presentan ataxia progresiva permite precisar el diagnóstico y hacer un trata-

miento adecuado (Fig. 76.12). Al llevar a cabo el diagnóstico pueden considerarse la edad de inicio, el ritmo de progresión, los signos neurológicos y sistémicos asociados, así como si se dispone de antecedentes familiares. Los estudios de imagen, especialmente la RM cerebral, permiten diagnosticar estos trastornos y bajo la ataxia se encuentran anomalías morfológicas características como infartos, lesiones de masa o placas desmielinizantes. La RM puede ser útil para documentar una atrofia aislada cerebelosa frente a pontocerebelosa, además de la presencia de otras anomalías, como atrofia cortical o hiperintensidad en el pedúnculo cerebeloso medio. Otros estudios de laboratorio valiosos son los siguientes; función tiroidea, concentraciones de vitamina E y B<sub>12</sub>, serología de sífilis, anticuerpos antigliadina y anti-GAD, anticuerpos asociados con síndromes paraneoplásicos y, posiblemente, examen del LCR en busca de bandas oligoclonales y de pleocitosis, como puede verse en la carcinomatosis meníngea. El análisis por reacción en cadena de la polimerasa para detectar la enfermedad de Whipple puede ser útil. En adultos jóvenes y niños con circunstancias clínicas adecuadas, está indicado realizar estudios de laboratorio especializados, incluidos los indicados en la Tabla 76.3. Con frecuencia es valioso averiguar la historia familiar y los detalles de la enfermedad en otros familiares.

El arte y la ciencia de las pruebas moleculares en las ataxias hereditarias son evolutivos. Hasta el momento, se dispone de pruebas de ADN para las expansiones CAG de SCA-1, SCA-2, SCA-3, SCA-6, SCA-7, SCA-12, SCA-17 y DRPLA. Otras pruebas con las que se cuenta son la expansión CTG asociada con SCA-8 y la expansión ATTCT de SCA-10. Además, con frecuencia se ofrece el análisis de la secuencia de ADN para las mutaciones puntuales y deleciones observadas en los genes PKC gamma y espectrina. Entre las ataxias autosómicas recesivas, se dispone de pruebas para la expansión GAA de la ataxia de Friedreich y para las mutaciones de los genes aprataxina y senataxina. Además, se ofrecen las mutaciones comunes en el ADNmt que pueden asociarse con ataxias como MERRF, MELAS y NARP, igual que las mutaciones asociadas con el síndrome de ataxia mitocondrial recesivo que afecta al gen nuclear *POLG*. También existen pruebas génicas para ataxia-telangiectasia, ARSACS, AVED y síndromes de ataxia episódica.

Los pacientes con síntomas compatibles con una ataxia hereditaria descrita en este capítulo son posibles candidatos para la realización de pruebas genéticas. Éstas son muy precisas y más económicas que muchas de las pruebas empleadas en el diagnóstico neurológico. Sin embargo, la heterogeneidad genética de las ataxias hereditarias, la ausencia de fenotipos característicos y el hecho de que aún se desconocen genotipos, hacen que el diagnóstico basado en el ADN no sea óptimo.

Con frecuencia, la elección de las pruebas puede hacerse según el patrón hereditario y algunos de los signos clínicos indicados en este capítulo. Además, la prevalencia de diferentes genotipos puede variar en diferentes áreas, probablemente por un sesgo genético causado por claros efectos básicos. Por ejemplo, la mutación de la ataxia de Friedreich está confinada a la población indocaucásica. Las ataxias dominantes tienen diferentes tasas de prevalencia en diferentes áreas (Schols et al, 2004) (Fig. 76.13). Con respecto a los trastornos por expansión de repeticiones de nucleótidos, debe actuarse con precaución en la interpretación por varios motivos. Los alelos pueden dividirse entre los que tienen un número normal de repeticiones (no patogénicos) y los alelos claramente patogénicos (plenamente penetrantes). Además, en numerosas enfermedades pueden encontrarse alelos con números de repeticiones en la zona



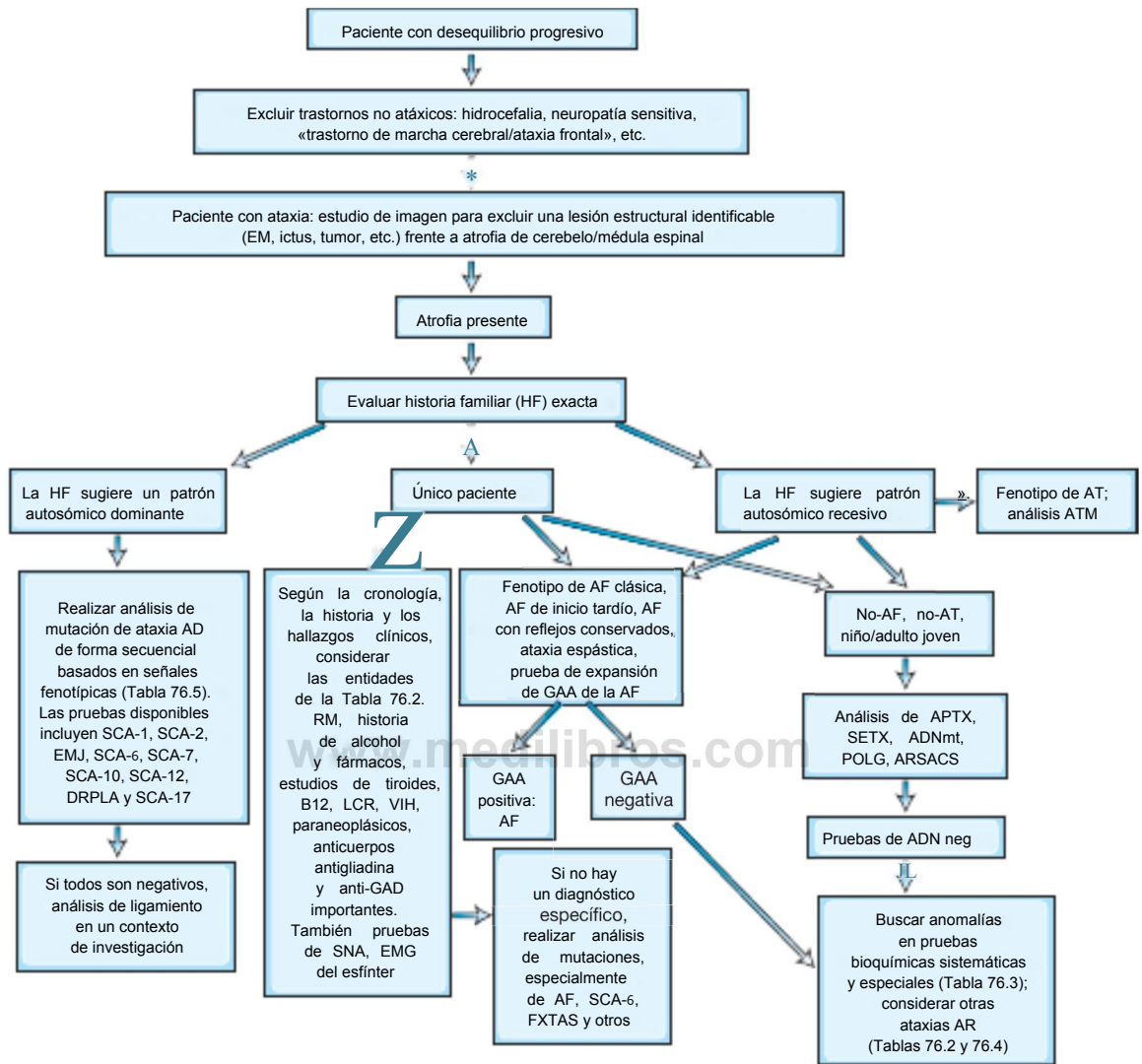


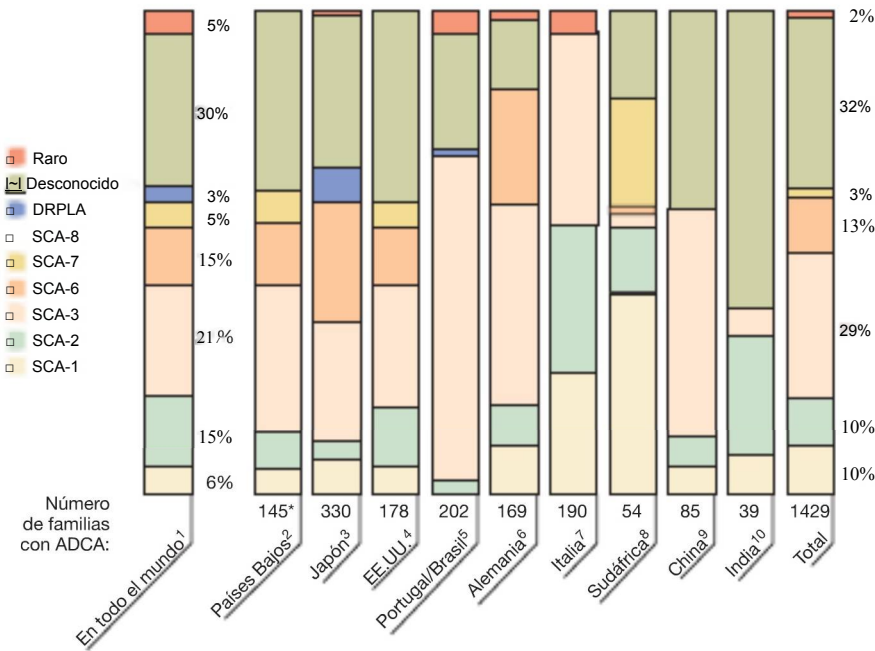
FIGURA 76.1 2 Algoritmo del enfoque diagnóstico en pacientes con ataxia degenerativa.

gris entre normales y patogénicos. Se han dividido en mutables normales (es decir, un alelo de tamaño aún no conocido asociado con signos de enfermedad, pero que puede extenderse hasta el rango patogénico cuando se transmite a la siguiente generación) y alelos de baja penetrancia que causan la enfermedad más adelante. La página web [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org) es un recurso excelente para obtener información sobre estas pruebas; parte de esta información se resume en las Tablas 76.7 y 76.8.

El análisis de mutación de la AF está indicado en todo individuo con un fenotipo compatible con una AF clásica, AF de inicio tardío o AF con reflejos conservados. Debido a la extensa variabilidad fenotípica de la AF, debe considerarse la realización de la prueba en

casi todos los casos de ataxia esporádica de inicio en niños o en adultos jóvenes que no puede diagnosticarse con facilidad. La presencia de atrofia cerebelosa en la RM iría en contra de una prueba positiva de AF.

En las ataxias dominantes, las manifestaciones fenotípicas indicadas en la Tabla 76.6 son sólo una guía imprecisa. Además, como se observa en la Tabla 76.8, ya se dispone del análisis de secuencia de mutaciones puntuales y puede ser difícil interpretar una alteración de secuencia concreta. Podría ser una que ya se sabe que es patogénica. Si no, que una alteración dada sea la causa real de la enfermedad sólo puede decidirse a partir de los datos obtenidos de la investigación. Por ejemplo, la alteración se produce en un lugar muy conserva-



**FIGURA 76.13**  
Variación geográfica en la prevalencia de varios genotipos de ataxia dominante. (Reproducido con permiso de: Schols, L., Bauer, P., Schmidt, T., et al. 2004, «Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics and pathogenesis», *Lancet Neurol*, vol. 3, págs. 291-304.)

TABLA 76.8 Ataxias no relacionadas con expansiones de repeticiones de nucleótidos			
ENFERMEDAD	GEN	MUTACIONES	PRUEBA
AOA1	Aprataxina	Alteración de secuencia	AS
AOA2	Senataxina	Alteración de secuencia	AS
Ataxia-telangiectasia	ATM	Cambio, delección, inserción de secuencia	TM; PTT
ARSACS	SACS	Alteración de secuencia	TM
SCA-5	Espectrina	Alteración de secuencia	TM
SCA-13	KCNC3	Alteración de secuencia	TM
SCA-14	PKC gamma	Alteración de secuencia	AS
SCA-27	FGF	Alteración de secuencia	AS

AOA: ataxia con apraxia oculomotora; ARSACS: ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay; AS: análisis de secuencia; PTT: prueba de truncación de proteínas; SCA: ataxia espinocerebelosa; TM: análisis dirigido a la mutación.

do y puede preverse que altere la función proteica, o la alteración se segrega con muchos otros individuos afectados en la familia y no puede encontrarse en cromosomas de control del mismo grupo étnico. Tampoco existen directrices sobre el uso de las pruebas de ataxia entre pacientes con ataxia esporádica; si el trastorno no puede diagnosticarse adecuadamente, al menos debe realizarse el análisis de AF, SCA-6 y X frágil (v. también «Ataxias esporádicas»). Si las manifestaciones clínicas son más comunes de una ataxia hereditaria, a pesar de una historia familiar negativa, o la historia familiar es vaga, debe realizarse todo el panel de detección de la ataxia.

Pueden llevarse a cabo las pruebas predictivas para las ataxias en personas de riesgo si se conoce la mutación específica de la familia concreta. Se realiza mejor dentro de un marco de un programa de pruebas predictivas formales, como el recomendado para la enfermedad de Huntington. Los niños de riesgo no deberían ser sometidos a dichas pruebas.

Bibliografía

Abele, M., Burk, K., Schols, L., et al. 2002, The etiology of sporadic adult-onset ataxia, *Brain*, vol. 125, pp. 961-968

Anttonen, A. K., Mahjneh, I., Hamalainen, R. H., et al. 2005, The gene disrupted in Marinesco-Sjogren syndrome encodes SIL1, an HASPA 5 chaperone, *Nat Genet*, vol. 37, pp. 1309-1311

Babcock, M., de Silva, D., Oaks, R., et al. 1997, Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1, a putative homologue of frataxin, *Science*, vol. 276, pp. 1709-1712

Bataller, L., Wade, D. F., Graus, F., et al. 2004, Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurological disorders and small cell lung cancer, *Neurology*, vol. 62, pp. 778-782

Bernal, F., Shamsili, S., Rojas, I., et al. 2003, Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease, *Neurology*, vol. 60, pp. 230-234

- Bomar, J. M., Benke, P. J., Slattery, E. L., et al. 2003, Mutations in a novel gene encoding a CRAL-TRIO domain cause human Cayman ataxia and ataxia/dystonia in the jittery mouse, *Nat Genet*, vol. 35, pp. 264-269
- Brussino, A., Gallera, C., Saluto, A., et al. 2005, *FMRI* gene permutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia, *Neurology*, vol. 64, pp. 145-147
- Burk, K., Globas, C., & Bosch, S. 1999, Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2, *Brain*, vol. 122, pp. 769-777
- Burk, K., Globas, C., Bosch, S., et al. 2001, Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity, *Brain*, vol. 124, pp. 1013-1019
- Bushara, K. O., Goebel, S. U., Shill, H., et al. 2001, Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia, *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 540-543
- Buyse, G., Mertens, L., Di Salvo, G., et al. 2003, Idebenone treatment in Friedreich's ataxia. Neurological, cardiac and biochemical monitoring, *Neurology*, vol. 60, pp. 1679-1681
- Campuzzano, V., Monermini, L., Molto, M. D., et al. 1996, Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by intronic GAA triplet repeat expansion, *Science*, vol. 271, pp. 1423-1427
- Cancel, G., Durr, A., Didierjan, O., et al. 1997, Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families, *Hum Mol Genet*, vol. 6, pp. 707-715
- Cavalier, L., Ouahchi, K., Kayden, H. J., et al. 1998, Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families, *Am J Hum Genet*, vol. 62, pp. 301-310
- Chen, D. H., Cimino, R. J., Ranum, L. R., et al. 2005, The clinical and genetic spectrum of spinocerebellar ataxia 14, *Neurology*, vol. 64, pp. 1113-1114
- Chu, G., & Mayne, L. 1996, Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy: do the genes explain the disease? *Trends Genet*, vol. 12, pp. 187-192
- Combarros, O., Infante, J., Lopez-Hoyos, M., et al. 2000, Celiac disease and idiopathic cerebellar ataxia, *Neurology*, vol. 54, p. 2346
- Cossee, M., Durr, A., Schmitt, M., et al. 1999, Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes, *Ann Neurol*, vol. 45, pp. 200-206
- Costanzi-Porrini, S., Tssarolo, D., & Abbruzzese, C. 2000, An interrupted 34-CAG repeat SCA 2 allele in patients with sporadic spinocerebellar ataxia, *Neurology*, vol. 54, pp. 491-493
- Danier, C., Ducros, A., Vahedi, K., et al. 1999, High prevalence of *CACNA1A* truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2, *Neurology*, vol. 52, pp. 1816-1821
- Date, H., Onodera, O., Tanaka, H., et al. 2001, Early-onset ataxia with oculomotor apraxia and hypalbuminemia is caused by mutations in a new HIT super-family gene, *Nat Gene*, vol. 29, pp. 184-188
- David, G., Durr, A., Stevanin, G., et al. 1998, Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA 7), *Hum Mol Genet*, vol. 7, pp. 165-170
- Day J. W., Schut, L. J., Moseley, M. L., et al. 2000, Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family, *Neurology*, vol. 55, pp. 649-657
- Dueñas, A. M., Goold, R., & Giunti, P. 2006, Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias, *Brain*, vol. 129, pp. 1357-1370
- Durr, A., Cossee, M., Agid, Y., et al. 1996, Clinical and genetic abnormalities in Friedreich's ataxia, *N Engl J Med*, vol. 335, pp. 1169-1175
- Engert, J. C., Berube, P., Mercier, J., et al. 2000, ARSACS, a spastic ataxia common in Northeastern Quebec is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5 kD ORF, *Nat Genet*, vol. 24, pp. 120-125
- Fargas, A., Roig, M., Vazquez, E., & Fito, A. 1998, Brainstem involvement in a child with ophthalmoplegia, ataxia, areflexia syndrome, *Pediatr Neurol*, vol. 18, pp. 73-75
- Filia, A., Demichele, G., Cavalcanti, F., et al. 1996, The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich's ataxia, *Am J Hum Genet*, vol. 59, pp. 554-560
- Fleming, J., Spinoulas, A., Zhang, M., et al. 2005, Partial correction of sensitivity to oxidative stress in Friedreich ataxia fibroblasts by frataxin-encoding adeno-associated virus and lentivirus, *Hum Gene Ther*, vol. 16, pp. 947-956
- Friedman, J. H., Fernandez, H. H., & Sudarsky, L. R. 2003, REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease, *Mov Disord*, vol. 18, pp. 1520-1522
- Giachetti, M., Monticellia, A., De Biase, I., et al. 2004, Mitochondrial DNA haplogroups influence the Friedreich's ataxia phenotype, *J Med Genet*, vol. 41, pp. 292-295
- Gilman, S., Little, R., Johanns, J., et al. 2000, Evolution of sporadic livopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy, *Neurology*, vol. 55, pp. 527-532
- Goldfarb, L. G., Vasconcelos, O., Platanov, F. A., et al. 1996, Unstable triple repeat and phenotypic variability in spinocerebellar ataxia 1, *Ann Neurol*, vol. 39, pp. 500-506
- Gomez, C. M., Thompson, R. M., Gammack, J. T., et al. 1997, Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked nystagmus, Purkinje cell degeneration and variable age of onset, *Ann Neurol*, vol. 42, pp. 165-170
- Grant, L., Sun, J., Hongzhi, X., et al. 2006, Rational selection of small molecules that increase transcription through the GAA repeats found in Friedreich's ataxia, *FEBS Lett*, vol. 580, pp. 5399-5405
- Hadjivassilou, M., Grünwald, R. A., Chattopadhyay, A. K., et al. 1998, Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia, *Lancet*, vol. 352, pp. 1582-1585
- Hadjivassilou, M., Boscolo, S., Davies-Jones, G. A., et al. 2002, The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia, *Neurology*, vol. 58, pp. 1221-1226
- Hadjivassilou, M., Grünwald, R., Sharrack, B., et al. 2003a, Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics, *Brain*, vol. 126, pp. 685-691
- Hadjivassilou, M., Davies-Jones, G. A. B., Sanders, D. S., et al. 2003b, Dietary treatment of gluten ataxia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, pp. 1221-1224
- Hagenah, J. M., Zühlke, C., Hellenbroich, Y., et al. 2004, Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17, *Mov Disord*, vol. 19, pp. 217-220
- Hagerman, P. J., & Hagerman, R. J. 2004, The fragile-X permutation: a maturing perspective, *Am J Hum Genet*, vol. 74, pp. 806-816
- Hakonen, A. H., Heiskonen, S., & Juvonen, V. 2005, Mitochondrial DNA polymorphism *W748S* mutation a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin, *Am J Hum Genet*, vol. 77, pp. 430-441
- Halazonetis, T. D., & Shiloh, Y. 1999, Many faces of ATM: Eighth International Workshop on Ataxia Telangiectasia, *Biochim Biophys Acta*, vol. 1424, p. R45
- Hausse, A. O., Aggoun, Y., Bonnet, D., et al. 2002, Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia, *Heart*, vol. 87, pp. 346-349
- Henzen-Logmans, S., Vecht, C., De Zeeuw, C., et al. 2000, Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor, *N Engl J Med*, vol. 342, pp. 21-27
- Herman, D., Janssen, K., Burnett, R., et al. 2006, Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia, *Nat Chem Biol*, vol. 2, pp. 551-558
- Herman-Bert, A., Stevanin, G., Netter, J. C., et al. 2000, Mapping of the spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-Q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation, *Am J Hum Genet*, vol. 67, p. 229
- Hoffner, G., & Djian, P. 2005, Transglutaminase and diseases of the central nervous system, *Front Biosci*, vol. 10, pp. 3078-3092
- Holmes, S. E., O'Heam, E. E., McInnis, M. G., et al. 1999, Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of *PPP2R2B* is associated with SCA 12, *Nat Genet*, vol. 23, p. 391
- Honnorat, J., Trouillas, P., Thivolet, C., et al. 1995, Autoantibodies to glutamate decarboxylase in a patient with cerebellar cortical atrophy, peripheral neuropathy and slow eye movements, *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 462-468
- Hou, J.-G., & Jankovic, J. 2003, Movement disorders in Friedreich's ataxia, *J Neurol Sci*, vol. 206, pp. 59-64
- HUGO. Available at [www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature](http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature).
- Ikeda, Y., Dick, K. A., Weatherspoon, M. R., et al. 2006, Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5, *Nat Genet*, vol. 38, pp. 184-190
- Jen, J. C., Wan, J., Ramos, T. P., et al. 2005, Mutations in the glutamate transporter *EAAT1* causes episodic ataxia, hemiplegia and seizures, *Neurology*, vol. 65, pp. 529-534
- Jen, J. C., & Baloh, R. W. 2003, Episodic and intermittent ataxias, in *Genetics of Movement Disorders*, edited by S. M. Pulst, Academic Press, Amsterdam, pp. 205-212