

11 Ataxias hereditarias

Olga L. Pedraza

Las ataxias hereditarias son un grupo complejo de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Su frecuencia varía de 1 a 44 en 100.000 en diferentes países, aunque los estudios epidemiológicos son confusos por la variabilidad clínica y la presencia de heterogeneidad genética de estas enfermedades.

En Colombia existe un estudio publicado que describe 38 casos de ataxia hereditaria y las diferentes formas clínicas encontradas. En este estudio se sugieren varios flujogramas para orientar los exámenes en estas entidades, teniendo en cuenta la evolución de las mismas y sus antecedentes familiares. Otro estudio colombiano reciente hace la caracterización clínico molecular en 83 pacientes con diagnóstico de ataxia hereditaria.

Recientemente, mediante la clonación posicional y el ligamiento genético se han determinado los genes implicados en SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, DRPL, ataxia de Friedreich (FRDA), ataxia telangiectasia y ataxia por deficiencia de vitamina E.

Historia y clasificaciones

Luego de que Friedreich entre 1863 y 1876 publicara la descripción de casos de ataxia familiar, Menzel en 1891 enfatizó las diferencias entre su caso y los pacientes de Friedreich sin reconocer el modo de herencia, y definió lo que en 1900 Déjerine y Thomas introdujeron con el término olivopontocerebeloso para describir dos casos de un síndrome cerebeloso que aparece en la edad adulta. Marie realizó una comparación sistemática de los aspectos clínicos, hereditarios y anatomopatológicos de la ataxia de Friedreich y otras formas de ataxia hereditaria, y concluyó que las ataxias hereditarias cerebelosas y la ataxia de Friedreich son entidades diferentes; el término ataxia de Marie fue usado por décadas para hacer la distinción entre las formas autosómicas recesivas (ataxia de Friedreich) y dominantes. En 1907, Holmes propuso que solo el estudio neuropatológico de estas enfermedades permitiría su correcta clasificación. Sus expectativas no se cumplieron, debido a que el examen macro y microscópico del cerebro, médula espinal, raíz del ganglio dorsal y nervios periféricos resultó tener una mayor heterogeneidad.

Varios autores habían propuesto diversas clasificaciones, hasta que Harding en 1983, propone una caracterización y clasificación de las ataxias hereditarias.

1. Las ataxias congénitas frecuentemente genéticas y asociadas con un débil desarrollo del cerebelo y sus conexiones que por definición no son progresivas.
2. Ataxias hereditarias de origen desconocido con inicio antes de los 20 años

(autosómicas recesivas e incluye las metabólicas) y las de inicio después de los 20 años (autosómicas dominantes). Estas formas tardías las llamo Harding ADCA (ataxias cerebelosas autosómica dominante) e identificó tres grupos según sus características clínicas:

I Ataxia, oftalmoplejía, atrofia óptica, demencia y signos extrapiramidales

II Retinopatía pigmentaria, oftalmoplejía, signos extrapiramidales

III Ataxia cerebelosa pura autosómica dominante de inicio tardío

Los avances de los últimos diez años en genética molecular han permitido la identificación de los cromosomas afectados en varias de estas enfermedades y la localización de los genes. Actualmente el termino de ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA) ha sido reemplazado por ataxia espinocerebelar (SCA). Estudios moleculares recientes han demostrado la heterogeneidad genética entre familias afectadas por SCA. Actualmente se han asignado 12 loci para genes que causan SCA (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de ataxias cerebelosas autosómicas dominantes.

Tipo	Signos clínicos asociados con ataxia	Locus/Gen	Localización
I	Ataxia, oftalmoplejía, atrofia óptica, demencia, signos extrapiramidales, amiotrofia.	SCA1	6p
		SCA2	12q
		SCA3	14q
		SCA4	16q
		SCA12	5
II	Retinitis pigmentosa	SCA7	3p
III	Ataxia con atrofia cerebelosa pura	SCA5	11cen.
		SCA6/CACNA1A	19p
		SCA8	13q
		SCA11	15q
Otros	Epilepsia Retardo Mental	SCA10	22q
		SCA13	19q

(Adaptado de Dürr et al. 2000).

Anticipación

Antes de la década de los noventa la genética humana consideraba que el material genético era estable durante la transmisión y el evento mutacional, como variante nueva, se heredaba en sí mismo de manera estable. Investigadores clínicos tenían la sospecha de que algo estaba errado cuando cuidadosamente examinaron familias con distrofia miotónica dominante, en las cuales los hijos de los individuos afectados con frecuencia tenían una forma más severa de la enfermedad. Este aumento progresivo en la expresividad de una misma mutación sobre un número de generaciones fue denominado anticipación concepto que no tuvo acogida en los principios biológicos de la genética de esa época. Años después, el reconocimiento del incremento de la penetrancia a través de varias generaciones en el síndrome de X frágil, subsecuentemente se conoció como la paradoja de Sherman, evocando una semejanza a la anticipación genética de la distrofia miotónica; tuvo mayor aceptación, pero no fue fácilmente explicada desde el punto de vista molecular.

En 1991, los genes responsables para el síndrome de X frágil y atrofia muscular espinobulbar fueron localizados y secuenciados, conteniendo expansiones inestables de trinucleótidos repetidos.

El comportamiento de estas repeticiones en familias afectadas claramente reveló un patrón, en donde el incremento de la penetrancia (paradoja de Sherman) o expresión (anticipación) a través de varias generaciones se correlacionó con la expansión en la longitud de las tripletas repetidas (Figura 1).

En los últimos años, varias consistencias han surgido para esta clase de mutación permitiendo clasificar las enfermedades de expansión de trinucleótidos de acuerdo con la localización de la repetición en el gen (Tabla 2). Las enfermedades de tripletas repetidas en regiones no codificantes se caracterizan porque la expansión es grande, las secuencias de la tripleta pueden ser: CGG, GCC, GAA, CTG y CAG, de acuerdo con cada enfermedad, así como el mecanismo patogénico, y depende de las consecuencias de la pérdida de función de la respectiva proteína o en algunos casos, de la ganancia de función de un transcrito tóxico.

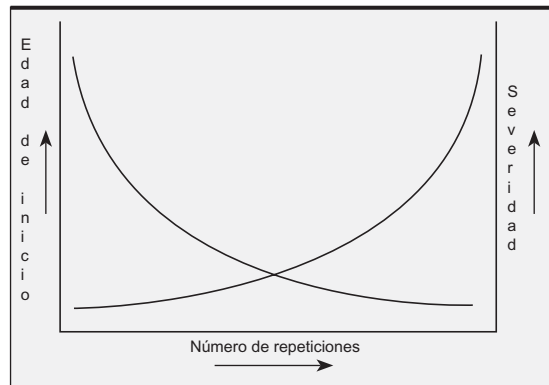


Figura 1. Anticipación genética en enfermedades con mutación dinámica (Tomado de: Wells y Warren, 1998).

Tabla 2. Enfermedades causadas por expansión de trinucleótidos.

Enfermedad	Gen	Locus	Proteína
No codificantes			
S. de X Frágil	FMR1 (FRAXA)	Xq27.3	Proteína FMR-1
S. de XE Frágil	FMR2 (FRAXE)	Xq28	Proteína FMR-2
Ataxia de Friedreich	FRDA	9q13-21.1	Frataxina
Distrofia Miotónica	DMPK	19q13	Protein kinasa DM
Ataxia Espinocerebelar tipo 8	SCA8	13q21	-----
Ataxia Espinocerebelar tipo 12	SCA12	5q31-33	PP2A-PR55b
Codificantes			
Atrofia Muscular Espinobulbar	AR	Xq13-21	Receptor de Andrógeno
Enfermedad de Kennedy			
Enfermedad de Huntington	HD	4p16.3	Huntingtina
Atrofia dentatorubro-palidoluisiana	DRPLA	12p13.31	Atrofina-1
Ataxia Espinocerebelar Tipo 1	SCA1	6p23	Ataxina-1
Ataxia Espinocerebelar Tipo 2	SCA2	12q24.1	Ataxina-2
Ataxia Espinocerebelar Tipo 3	SCA3/MJD1	14q32.1	Ataxina-3
Enfermedad de Machado-Joseph			
Ataxia Espinocerebelar Tipo 6	SCA6	19p13	Subunidad 1A-canal Ca ⁺⁺
Ataxia Espinocerebelar Tipo 7	SCA7	13P12-13	Ataxina-7

(Adaptado de Cummings et al., 2000)

El otro grupo son las enfermedades que se caracterizan por repeticiones (CAG)_n exónicas que codifican para un tracto de poliglutaminas cuyas expansiones son más pequeñas. Los trastornos por poliglutaminas se caracterizan por una disfunción neuronal progresiva que resulta en una severa neurodegeneración. A pesar de la expresión ubicua de los genes, sólo un cierto grupo de neuronas son vulnerables a la degeneración. Estudios en cultivos celulares, modelos animales y tejidos de pacientes que muestran agregados de proteínas mutadas de poliglutaminas, sugieren que la expansión de glutamina desestabiliza la conformación natural de las proteínas mutadas. Además, agregados proteicos con estructura similar a las inclusiones nucleares (NIs) han sido reportados en ratones transgénicos y pacientes con enfermedad de Huntington (HD), ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA1), tipo 2 (SCA2), tipo 3 (SCA3) y tipo 7 (SCA7); sugiriendo que los agregados causan interacciones aberrantes proteína-proteína y afectan la arquitectura y función nuclear y/o la función de interacción de las proteínas como mecanismo patogénico común. Hallazgos recientes, sin embargo, indican que NIs no son necesarias para iniciar la enfermedad, porque (a) la distribución de NIs en tejido no siempre corresponde a la patología selectiva, y (b) en modelos animales se encuentran grandes cantidades de NIs en células que no presentan signos de degeneración.

Ataxia de Friedreich

Aspectos clínicos

La ataxia de Friedreich (FRDA) es la ataxia hereditaria más común, su prevalencia es de alrededor de 2 en 50000, en casi todas las poblaciones estudiadas y una frecuencia de portadores de 1 en 120 en la población europea. La gran variabilidad clínica que tiene ha dificultado su identificación a partir de otras ataxias. El primero en describirla fue el alemán Nicholas Friedreich en 1863 como “una atrofia degenerativa de la columna posterior de la médula espinal” que causa una ataxia progresiva, pérdida sensorial y debilidad muscular, frecuentemente asociada con escoliosis, deformidad de los pies y cardiomiopatía.

La enfermedad se manifiesta antes de la adolescencia y se caracteriza por movimientos incoordinados de los miembros, disartria, nistagmus, disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos, signo de Babinski, deterioro de las sensaciones de posición y vibratorias, escoliosis y pie cavo. Los criterios diagnósticos para FRDA han sido desarrollados por Geoffrey y luego en 1981 por Harding (Tabla 3).

Las alteraciones patológicas en la ataxia de Friedreich comprometen principalmente la médula espinal con degeneración de la columna posterior y el área espinocerebelar, principalmente en la región cervical; además de una gran pérdida de células en la raíz del ganglio dorsal, y degeneración del tracto piramidal de forma más marcada en la región lumbar. Hay pérdida de grandes axones mielinizados en nervios periféricos, especialmente en pacientes muy jóvenes, que aumenta con la edad y duración de la enfermedad. La pérdida neuronal es acompañada por proliferación de células satélites y abundancia de nódulos residuales. La corteza cerebral es afectada generalmente hacia el final de la enfermedad durante

Tabla 3. Criterios diagnósticos para ataxia de Friedreich.

<p>Criterios obligatorios</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ataxia progresiva en la marcha y los miembros. - Ausencia de reflejos en las piernas. - Inicio antes de los 20 años (Geoffrey) o antes de los 25 años (Harding). - Disartria, disminución de la sensación en la posición y/o vibración en los miembros inferiores, debilidad muscular. - Herencia autosómica recesiva. - Velocidad de la conducción de nervios motores de 40m/s, con reducción o ausencia del potencial de acción de los nervios sensoriales.
<p>Hallazgos adicionales descritos por Harding:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signos presentes después de 5 años de inicio: disartria, arreflexia, debilidad piramidal de las piernas, respuesta plantar extensora y pérdida distal de la posición de las articulaciones. - Signos frecuentes: escoliosis, pie cavo, cardiomiopatía de tipo hipertrófico no obstructivo, atrofia óptica, sordera, intolerancia a la glucosa o diabetes.
<p>(Adaptado de Harding 1993, Wells y Warren, 1998).</p>

su curso progresivo, con pérdida de algunas células de Purkinje, pero el núcleo dentado es severamente atrofiado.

La ataxia de Friedreich frecuentemente está asociada con cardiomiopatía hipertrófica. Este compromiso en la mayoría de los casos es la causa de la muerte. Se ha demostrado mediante ecografía que el ventrículo izquierdo presenta una hipertrofia asimétrica dada por el adelgazamiento de la pared ventricular con función sistólica normal. Aunque la mayoría de los síntomas en FRDA son secundarios a la degeneración neuronal, el corazón es considerado un sitio independiente de degeneración primaria.

La incidencia de diabetes mellitus en pacientes con FRDA es alta, cerca de 10% de ellos la tienen y otro 20% presentan intolerancia a los carbohidratos. Finochiaro et al., en 1988, realizaron un estudio para caracterizar las anormalidades del metabolismo de glucosa en individuos con FRDA; sus resultados indicaron una asociación con resistencia a la insulina, deficiencia de células beta y diabetes tipo I, concluyendo que estas alteraciones podrían estar dadas por un defecto genético primario en la ataxia de Friedreich. La diabetes usualmente aparece después de los síntomas neurológicos y puede empeorar el cuadro neurológico por adición de complicaciones neuropáticas diabéticas como la pérdida sensorial distal.

En la ataxia de Friedreich la médula espinal es la estructura más afectada, y aparece mucho más comprometida que cualquier otra parte del sistema nervioso central, incluyendo el cerebelo, al observar en imágenes de resonancia magnética (MRI). Las tomografías computarizadas (CT) indican que los hemisferios cerebrales, tallo cerebral y el cerebelo son pequeños al ser comparados con controles, y el grado de esta atrofia difusa se correlaciona con la severidad clínica.

En 1993 Klockgether et al., en un estudio en el que correlacionaron los hallazgos clínicos con MRI en 46 individuos hallaron que 28 de ellos con FRDA revelaron atrofia de la médula espinal, cuatro con FRDA de inicio tardío presentaron el mismo patrón en MRI que los individuos con FRDA típica, y 14 con FRDA con reflejos conservados en su mayoría presentó atrofia cerebelar cortical, tres atrofia espinal y dos atrofia olivopontocerebelar.

Aspectos genéticos

La ataxia de Friedreich se caracteriza por heredarse de forma autosómica recesiva; sin embargo muestra variabilidad clínica especialmente en los criterios de edad de inicio y progresión. El grupo colaborativo de Québec describió una ataxia incompleta y una atrofia atípica que sugieren heterogeneidad. Sólo después de ser localizado el locus FRDA sobre el cromosoma 9 fue demostrado por análisis de ligamiento la homogeneidad del locus en variantes clínicas como ataxia de Friedreich con inicio tardío (LOFA), ataxia de Friedreich con reflejos conservados (FARR), y Acadiana.

La edad de inicio de FRDA ocurre durante o antes de la pubertad según describió Friedreich en sus nueve pacientes estudiados, sin embargo se han descrito casos de pacientes con inicio tardío. Se ha informado un rango de inicio de la enfermedad entre 2-50 años.

Geoffrey et al., establecen que comienza hacia la pubertad y antes de los 20 años. Harding en 1981 consideró la edad de aparición antes de los 25 años un criterio importante. De Michele et al., en 1989 reportaron nueve pacientes con fenotipo de Friedreich pero con edad de inicio entre los 21 a 29 años, sugiriendo a LOFA como una entidad genética distinta. El mismo grupo en 1994 reportó un estudio clínico y de análisis genético molecular en el cual once de los 114 pacientes desarrollaron la enfermedad después de los 25 años y dos después de los 30 años; confirmó la ausencia de heterogeneidad genética y definió a LOFA como una variante de FRDA de menor severidad no sólo por el inicio tardío sino por su progresión lenta y menos anomalías esqueléticas.

Friedreich reportó ausencia de reflejos osteotendinosos en cuatro de sus pacientes, así mismo la ausencia de mioclonías en rodillas y tobillos fue incluida como criterio esencial de diagnóstico de FRDA por Geoffrey et al., y Harding. Sin embargo, en los últimos años se han reportado casos con FRDA pero con reflejos conservados o hiperreflexia y un pequeño porcentaje de pacientes FRDA conservan sacudidas en las rodillas. Palau et al., en 1995 realizaron análisis de ligamiento para el locus FRDA en 11 pacientes de seis familias con fenotipo FRDA pero con reflejos conservados, en el cual concluyeron que FARR es una variante de FRDA.

En 1984 Barbeau et al., estudiaron 31 casos en poblaciones Acadianas evidenciando que la edad de aparición es tardía al igual que el compromiso gradual de la columna posterior que en FRDA clásica; como resultado el pie cavo y la escoliosis son menos marcados; el curso progresivo es más lento y la prevalencia de cardiomiopatía es menor. Se considera que la enfermedad fue introducida en esta población por colonizadores provenientes del norte de Francia durante el siglo XVI. Chamberlain et al. (1988), demostraron la heterogeneidad del locus entre FRDA clásica y FRDA Acadiana por análisis de ligamiento. Estos mismos autores localizaron el gen de FRDA sobre el cromosoma 9 en 1988. Varios estudios facilitaron el hallazgo del gen de FRDA. En 1996 Campuzano et al., identificaron el gen X25 que posee siete exones distribuidos sobre 95Kb, y que codifica 210 aminoácidos para la proteína frataxina.

Jiralerspong et al., investigaron el desarrollo de la expresión del gen en el ratón, y detectaron débil expresión a partir del día 10,5 del embrión en el neuroepitelio y más claramente el día 12,5 en el desarrollo del SNC. El día 14,5 frataxina fue expresada a niveles muy altos y se mantuvo constante dentro del período post natal. La máxima expresión fue observada en la médula espinal, particularmente a nivel toracolumbar, y en la raíz del ganglio dorsal. Además sugirieron que frataxina es una proteína cuya expresión es celuloespecífica y reguladora del desarrollo.

La mutación más común en FRDA es una expansión del trinucleótido GAA en el intrón 1 de 12 Kb y la tripleta repetida está cerca de 14 Kb después del exón 1 en medio de una secuencia repetitiva de la familia Alu-Sx, 98% de los cromosomas FRDA la poseen. Análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en controles normales mostraron que la tripleta GAA es un polimorfismo cuya longitud varía entre 7 y 40 repeticiones, en donde los alelos pequeños son los más prevalentes. Mientras que los individuos con FRDA tienen aproximadamente de 100 a 1700 tripletas. Expansiones entre 40 y 100 repeticiones han sido descritas como premutación y puede expandirse en una generación y ser una mutación o puede ser transmitida como una premutación.

Las mutaciones puntuales en el gen de frataxina son una causa rara de FRDA, solo cerca de 2% de los cromosomas FRDA llevan cambios en su secuencia dando como resultado una proteína truncada, o un cambio de aminoácido probablemente con significancia funcional; cinco mutaciones puntuales han sido completamente caracterizadas hasta ahora; en todos los casos los individuos afectados son heterocigotos para la mutación puntual con una secuencia codificante de frataxina normal sobre el homólogo del cromosoma 9 pero tienen la expansión del trinucleótido GAA (Tabla 4).

Tabla 4. Mutaciones puntuales encontradas en FRDA.

Nucleótido cambiado	Efecto sobre la secuencia codificante	Origen geográfico
3G ---T	M11 (iniciación incorrecta)	Alemania
316T --- G	L106X (proteína truncada)	Francia
385-2A --- G	Splice	España
389G --- T	G130V	Estados Unidos
460A --- T	I154F	Italia

(Adaptado de Wells y Warren 1998).

En el estudio de la expansión del trinucleótido en una familia es común ver cambios en el tamaño cuando es transmitido de los padres a los hijos. La transmisión paterna está frecuentemente acompañada por una contracción de la repetición; por consiguiente, en hombres portadores se encuentran repeticiones pequeñas en esperma más que en leucocitos. La transmisión materna puede resultar tanto en expansión como en contracción, casi en igual probabilidad.

La expansión GAA inhibe la expresión del gen de frataxina. La reducción fue observada tanto a nivel de RNA como de la proteína. El segmento de la repetición de GAA*TTC es una secuencia de polipurinas y polipirimidinas, que puede adoptar una estructura de hélice triple en condiciones de superenrollamiento, e inhiben así la transcripción de la cadena rica en purinas.

La frataxina es una proteína mitocondrial con identidad secuencial altamente significativa a proteínas de función desconocida en *Caenorhabditis elegans* y *Saccharomyces cerevisiae* (49% y 31% respectivamente), y en menor grado en bacterias Gram negativas. La proteína presenta un llamativo grado de conservación evolutiva, particularmente a lo largo de los 27 aminoácidos por los exones 4 y 5a. Predicciones de la estructura secundaria sugieren una estructura alfa-hélice para los 30 aminoácidos de la región NH₂-terminal, y las regiones entre los residuos 90 a 110 y 185 a 195 con posibles hojas beta distribuidas alrededor de las regiones de los residuos 125 a 145 y 175 a 180, sin identificación de dominio transmembranal.

Patogénesis

La función de la frataxina es desconocida, pero la caracterización de un gen en *S. Cerevisiae* cuya predicción de su producto tienen una elevada similitud en la secuencia en comparación con la frataxina humana, el gen levaduriforme homólogo de frataxina (YFH1) ha dado algunos indicios de cuál puede ser su función. “*Knockouts*” de YFH1 presentan un crecimiento reducido en fuentes de energía fermentables, disminución en los niveles del DNA mitocondrial (DNAMt), acumulación de hierro en la mitocondria y una elevada susceptibilidad a especies de oxígeno reactivas (ROS). Esta combinación de factores sugiere que frataxina puede jugar un papel en la regulación de los niveles de hierro mitocondrial, la síntesis o ensamblaje de proteínas hierro-sulfuradas, regulación del DNAMt o la defensa antioxidante de la mitocondria.

Otros indicios para la patogénesis de FRDA provienen de una enfermedad recesiva neurodegenerativa causada por mutaciones en la proteína que transfiere alfa-tocoferol asociada con deficiencia de vitamina E, la cual produce una condición clínica similar a FRDA. La vitamina E es un importante lípido soluble antioxidante y lleva a elevar la peroxidación de lípidos. Las similitudes clínicas entre la deficiencia de vitamina E y FRDA sugieren que la peroxidación de lípidos puede estar involucrada en FRDA.

Si los hallazgos en levadura son relevantes a la patogénesis de FRDA, frataxina es un elemento clave del sistema controlador del metabolismo del hierro y de la generación de radicales libres en la mitocondria. La participación del hierro en la patogénesis de FRDA fue previamente sugerida por el hallazgo de depósitos de este metal en células de miocardio de pacientes con FRDA. Estudios recientes con MRI indican que el hierro también se acumula en una de las estructuras del SNC afectadas, el núcleo dentado. El compromiso funcional de la mitocondria es compatible con las características clinicopatológicas de la enfermedad; varias anomalías mitocondriales fueron propuestas como el defecto primario en FRDA, incluyendo deficiencia en lipoamida deshidrogenasa, piruvato carboxilasa y deficiencias en la cadena respiratoria. Recientemente, Rotig et al., demostraron un déficit en la cadena respiratoria reproducible en el corazón involucrando los complejos I, II y III, y aconitasa citosólica y mitocondrial, que contienen grupos Fe-S en sus sitios activos y marcadamente sensibles a los radicales libres. Luego,

en 1999 Lodi et al., evaluaron la presencia de disfunción mitocondrial en músculo esquelético de 12 pacientes con FRDA encontrando un déficit del índice máximo de producción de ATP, además todos los pacientes presentaron una marcada correlación negativa (aumento de GAAs y disminución de ATP) entre la síntesis de ATP mitocondrial y el número de repeticiones GAA en el alelo pequeño, indicando que FRDA es un trastorno mitocondrial codificado en el núcleo que afecta la fosforilación oxidativa.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 1 (SCA1)

La ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1), es una enfermedad neurodegenerativa progresiva autosómica dominante que se caracteriza por ataxia, disartria, disfunción motora progresiva, disfagia, oftalmoparesis, hiperreflexia; nistagmus en 50% de los casos pero tiende a ser más común en el comienzo, mientras que signos extrapiramidales ocurren al final, con postura distónica y movimientos coreiformes. Las edades de inicio reportadas se encuentran entre los 6 y 74 años, con una variación del promedio de 26 a los 43 años. En SCA1 hay una degeneración selectiva de las células cerebelares de Purkinje, neuronas del núcleo del nervio craneal y la oliva inferior. Algunos estudios de imágenes muestran atrofia del vermis cerebelar y de los hemisferios así como del pedúnculo cerebelar medio.

El gen SCA1 ubicado sobre el brazo corto del cromosoma 6, codifica un RNAm de 10Kb, el cual contiene el trinucleótido CAG repetido expandiéndose en individuos afectados. Los alelos normales contienen 6 a 44 repeticiones, mientras que los alelos expandidos contienen 40 o más repeticiones. Alelos con 21 o más repeticiones son interrumpidos por 1 a 3 tripletas CAT que codifica histidina. Las expansiones no interrumpidas de repeticiones en pacientes con SCA1 son inestables con tendencia a promover la expansión durante la meiosis particularmente durante la espermatogénesis. Este mecanismo conduce a una gran expansión en los hijos de los hombres afectados. También hay inestabilidad mitótica de la repetición expandida generando longitudes variables de la repetición en distintos tejidos, tal vez dado por las frecuentes divisiones celulares.

La longitud del tracto de poliglutamina en la proteína ataxina-1, correlaciona de manera inversa con la edad de inicio y directamente con la severidad de la enfermedad; no posee homología con otra proteína y no contiene algún motivo que de algún indicio acerca de su función; codifica entre los aminoácidos 792 a 829 dependiendo del número de glutaminas, no tiene región hidrofóbica y es probable que sea soluble.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 2 (SCA2)

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) fue descrita clínicamente primero como una entidad étnica distinta en una gran población homogénea de pacientes con ataxia cerebelar de herencia dominante de la provincia de Holguín en Cuba, con una prevalencia de 41 en 100000, llevando a presumir que la alta incidencia estuviese relacionada a un efecto fundador. De los 81 pacientes de 20 árboles genealógicos

examinados, clínicamente diferentes, la mayoría eran de ancestros caucásicos o españoles. Además de la ataxia en la marcha y los hallazgos cerebelares, varios pacientes tenían movimientos sacádicos lentos, los cuales progresaban hasta resultar en oftalmoparesis. La edad de inicio tiene un rango de 2 a los 65 años de edad. Aunque presenta un solapamiento fenotípico significativo con otras SCAs y gran variabilidad intrafamiliar. Orozco et al., (1989), notaron movimientos sacádicos lentos de los ojos en la mayoría de los individuos, característica que se ha observado en estudios posteriores.

En el brazo largo del cromosoma 12 se encuentra el gen SCA2 ampliamente expresado, pues su transcripción de 4,5Kb se ha encontrado en cerebro, corazón, placenta, músculo esquelético y páncreas. En 1993, tres grupos independientes identificaron el gen, el cual contiene una expansión de la repetición de CAG, y codifica una proteína de 1312 aminoácidos de función desconocida. La repetición del trinucleótido CAG en SCA2 no es altamente polimórfica y tiene un rango entre 15 a 32, los alelos normales generalmente presentan 1 ó 2 interrupciones CAA que a diferencia de SCA1 no interrumpen el tracto de glutamina a nivel de la proteína; y los alelos enfermos están entre 36 a 59 repeticiones CAG.

Entre los hallazgos neuropatológicos en SCA2 más frecuentes esta la acentuada reducción de las células de Purkinje, la pérdida neuronal en el tallo cerebral, en la oliva inferior y el núcleo pontocerebelar; en la médula espinal hay desmielinización en la columna posterior y en menor grado en el tracto espinocerebeloso.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 3 (SCA3/MJD)

La enfermedad de Machado-Joseph (MJD) fue reportada inicialmente en personas de las islas Azores y descendientes portugueses y ha provocado un vigoroso debate respecto a su clasificación. Mientras la ataxia es usualmente el signo predominante, se mantiene que MJD puede ser distinguida clínicamente por fasciculaciones linguofaciales, latencia del movimiento ocular y distonía. La reunión de varias familias bajo el título de ADCA I permitió a Harding incluir MJD en este grupo por las características similares de MJD con otras familias ADCA I.

El locus para el gen MJD fue localizado en el cromosoma 14 en familias japonesas y portuguesas; así mismo, el locus SCA3 fue ligado a la misma región en tres familias francesas con ADCA I, sin considerar fundamentos clínicos que tuviesen MJD.

Pacientes con SCA3/MJD frecuentemente tienen signos extrapiramidales prominentes al inicio de la enfermedad y en ocasiones presentan poca ataxia. Otros signos que pueden observarse con frecuencia o tempranamente son nistagmus, parálisis en la mirada y anormalidades de los reflejos vestibulo-oculares. Los pacientes con inicio tardío pueden tener una severa polineuropatía caracterizada por arreflexia generalizada y amiotrofia. Morfométricamente los pacientes con SCA3/MJD no se pueden diferenciar de SCA1; SCA3/MJD es causada por la expansión de poliglutamina en el producto del gen MJD1 llamado MJD1p o ataxina-3, la expansión se encuentra cerca de la región COOH-terminal en donde la longitud normal está entre 14-40 repeticiones y en la enfermedad es expandida entre 55 y 80 repeticiones.

La inestabilidad meiótica y el mosaicismo somático son comúnmente observados en las enfermedades por expansiones de tripletas.

Lopes-Cendes et al., demostraron que el número de CAG de MJD1 fue indistinguible en varias regiones del SNC excepto para el cerebelo en donde el número de tripletas es más pequeño. Takujama et al., además de confirmar la inestabilidad en la segregación meiótica del trinucleótido CAG, analizaron el polimorfismo CGG/GGG en el extremo terminal 3' de la repetición de CAG en el DNA de leucocitos y espermatozoides de padres e hijos, encontraron que el genotipo [expansión(CAG)n-CGG]/[normal(CAG)n-GGG] presenta una inestabilidad más altamente significativa de CAG que en los genotipos [expansión(CAG)n-CGG]/[normal(CAG)n-CGG] o [expansión(CAG)n-GGG]/[normal(CAG)n-GGG]; esto sugiere que una interacción alélica está involucrada en la inestabilidad de la repetición CAG en MJD1.

Las funciones de ataxina-3 son aún desconocidas y no se conocen similitudes significativas en las secuencias de los dominios estructurales con proteínas de funciones conocidas. Evert et al., observaron inclusiones intranucleares y muerte celular espontánea en una línea celular neuronal derivada de células mesencefálicas que expresan ataxina-3 de manera estable; dentro del núcleo ataxina-3 fue asociada con la matriz nuclear.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 4 (SCA4)

En 1996 Flanigan et al., informaron una familia de cinco generaciones con ataxia cerebelar de inicio tardío autosómica dominante con características clínicas distintivas asociadas como neuropatía axonal sensorial y ausencia de reflejos aquilianos, en la cual reportaron ligamiento en el cromosoma 16q22,1 para el gen SCA4 que se encuentra ligado al marcador D16S397.

Nagaoka et al., realizaron análisis de ligamiento en seis familias japonesas con ADCA III luego de excluir molecularmente SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA8 y SCA10. En el cromosoma 16 encontraron ligamiento en un intervalo de 10,9-cM entre los marcadores D16S3089 y D16S515; el desequilibrio del ligamiento se presentó con el marcador D16S3107 ubicado en este intervalo y el candidato para SCA4; y sugieren que SCA4 y la forma de ADCA III son desórdenes alélicos con características clínicas diferentes.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 6 (SCA6)

Entre los genes para canales iónicos involucrados en la enfermedad cerebelosa está CACNA1A el cual codifica la subunidad $\alpha 1A$ voltaje dependiente de canales calcio tipo P y Q en células de Purkinje y neuronas granulares respectivamente. Esta subunidad es ampliamente expresada en el SNC especialmente en el cerebelo; una serie de fenotipos están asociados con mutaciones de CACNA1A. En el dominio transmembranal y las regiones que dan forma al poro han sido encontradas cuatro mutaciones missense, afectando su función, en Migraña Hemipléjica Familiar (FMH). Algunas familias con FMH desarrollan atrofia cerebelosa y sufren ataxia intermitente

media. En familias con ataxia episódica tipo 2 (EA2) se han encontrado mutaciones que truncan la subunidad $\alpha 1A$ del canal de calcio; al ser comparadas con ataxia episódica tipo 1 (EA1) que resulta de mutaciones missense en el gen del canal de potasio en el cerebro KCNA1; es de inicio tardío, larga duración y provocada por estrés emocional, ejercicio y no por sobresaltos como en EA1. Algunos individuos que pueden o no sufrir ataxia episódica tienen ataxia progresiva y atrofia cerebelar; para este fenotipo se ha encontrado la expansión de la tripleta CAG en la región 3' no codificante traducida del gen CACNA1A, denominándosele SCA6. El rango de la longitud de la expansión en alelos SCA6 asociados a la enfermedad es de 21 a 27 repeticiones, siendo el más pequeño de las enfermedades por expansiones (Figura 2).

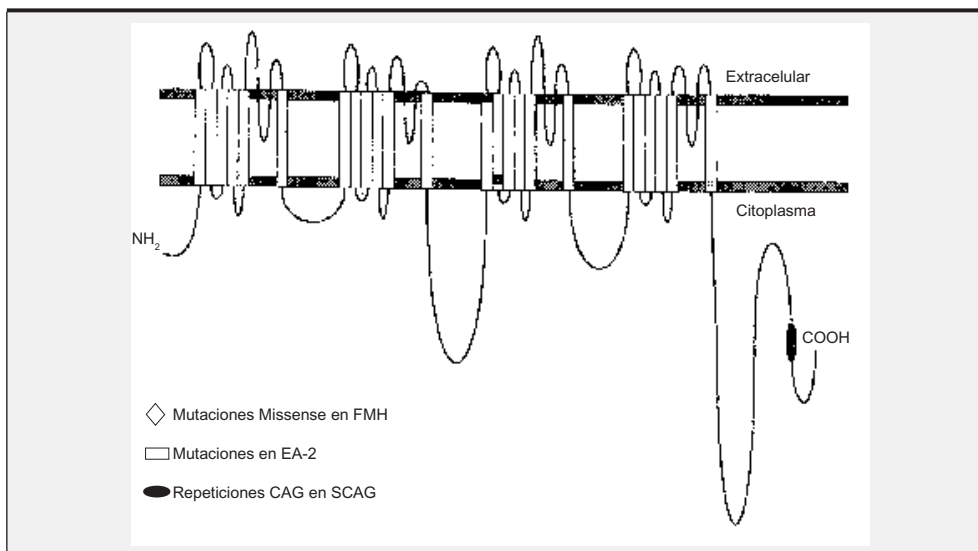


Figura 2. Representación esquemática del gen CACNA1A (Tomado de: Kolckgether et al., 1998).

El fenotipo de pacientes con SCA6 se caracteriza por una predominante ataxia en la marcha y miembros, y disartria. Varios pacientes tienen nistagmo horizontal y limitación en la extrema supravisión ocular. Estudios de imágenes revelan atrofia cerebelosa sin compromiso del tallo cerebral. Aunque estos hallazgos tienden a distinguir SCA6 de SCA1, SCA2 y SCA3, SCA6 es predominantemente un síndrome cerebeloso puro.

La identificación del gen para SCA6, FMH y EA2 claramente indica que estos tres trastornos son alélicos. La formación de proteínas truncadas en EA2 es de suponer que promueve un número reducido de canales funcionales de calcio, y resultan en disfunción intermitente de neuronas centrales. La pequeña expansión de poliglutaminas en isoformas CACNA1A en SCA6 puede inducir una estructura de la proteína alterada y resultar en la formación de un número reducido de canales funcionales y así inducir la ataxia episódica. El hecho de que los tipos de mutaciones conocidas en CACNA1A generan atrofia cerebelar y ataxia persistente sugiere

que la degeneración cerebelosa es debido a disfunción de canales de calcio probablemente por la excesiva entrada de calcio a las neuronas. Alternativamente, la neurodegeneración en SCA6 puede ser causada por mecanismos similares a las enfermedades por expansiones CAG, justificado por la relación inversa entre la edad de inicio y la longitud de la expansión. Aunque sea pequeña en longitud esta expansión en comparación con otras SCAs, no se debe excluir el mecanismo de ganancia de función por la toxicidad de la poliglutamina ya que puede no solo depender de la longitud de la repetición sino también del contexto de la proteína.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 7 (SCA7)

La asociación de ataxia cerebelosa y distrofia macular progresiva, con herencia autosómica dominante representa una forma distinta de ADCA clasificada como tipo II según Harding. La edad de inicio tiene un rango de 1 a 60 años pero la edad promedio es de 29 años. Más de 30 años pueden pasar entre la aparición de los síntomas cerebelares y las alteraciones visuales; en adultos con inicio sobre los 30 años, la ataxia es el signo usualmente presente, mientras que en los pacientes con inicio antes de los 30 años la disminución de la agudeza visual es el síntoma inicial solo o acompañado de la ataxia. En ambos grupos la ataxia está asociada con disartria. La mayoría de los pacientes presentan síndrome piramidal, disminución de la sensación de vibración, disfagia y anormalidades oculomotoras. Las neuroimágenes pueden mostrar una marcada atrofia en el cerebelo, particularmente en el vermis y en el tallo cerebral, que puede estar asociada con atrofia moderada de la corteza cerebral. La retina en exámenes patológicos presenta degeneración temprana de los fotorreceptores y de las células bipolar y granular, particularmente en las regiones foveal y parafoveal. Finalmente, las capas internas de la retina son afectadas con pérdida irregular de células epiteliales del pigmento y penetración de células pigmentadas en las capas de la retina.

El gen para ADCA II (SCA7) fue localizado en el brazo corto del cromosoma 3, y confirmado en familias de distinto origen geográfico, sugiriendo que ADCA II es un subtipo de ADCA genéticamente homogéneo. El gen en la región 5' traducida contiene la repetición de la tripleta CAG que es expandida en pacientes con SCA7, siendo la octava enfermedad luego de atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), atrofia dentorubrol-palidolusiana (DRPLA), Huntington (HD), SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6, causada por la expansión (CAG)_n en la región codificante del gen responsable. El gen SCA7 codifica una proteína nuclear de función desconocida que contiene 892 aminoácidos, y al igual que en SCA1, SCA2, SCA3 y HD forman inclusiones intranucleares en neuronas de regiones afectadas por estas enfermedades. La tripleta CAG en los alelos normales se encuentra en un rango de 7 a 35 y en los alelos afectados de 37 a 200 repeticiones.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 8 (SCA8)

Koob et al., en 1999 reportaron una nueva forma de ataxia espinocerebelosa

(SCA8), causada por la expansión del trinucleótidos CTG no codificante en el cromosoma 13q21, y es la primera SCA no causada por expansión (CAG)_n que codifica para glutamina. La edad de inicio está entre los 20 y 31 años, los síntomas clínicos iniciales incluyen disartria y diplopía, además de la ataxia en la marcha y en los miembros; dos pacientes presentaron alteración en la memoria. Una niña con ataxia congénita tuvo un alelo con expansión para SCA8, tenía signos cerebelares severos desde el primer año de vida, caminó a partir de los cinco años, presentó epilepsia mioclónica desde los tres años y retardo mental; no le encontraron malformaciones en SNC en MRI, y es el primer caso reportado de ataxia congénita que puede ser debido a una mutación para SCA.

La repetición CTG de SCA8 es precedida por el segmento polimórfico CTA estable, con la configuración (CTA)₁₋₂₁ (CTG)_n, la porción CTG es elongada en alelos patógenos, los cuales cambian de tamaño cuando son transmitidos de generación en generación. Contrario a otras enfermedades por tripletas, alelos expandidos en individuos SCA8 pueden tener un tracto CTG ininterrumpido o un alelo con uno o más interrupciones CCG, CTA, CTC, CCA, o CTT. Se han encontrado seis configuraciones diferentes de la repetición CTG sobre los alelos expandidos en una familia de siete generaciones; se evaluó la inestabilidad de SCA8 en espermatozoides de individuos afectados, y hallaron contracciones de la repetición CTG asociada con una penetrancia reducida.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 10 (SCA10)

Zu et al., en 1999, identificaron un pedigree México-americano que produce una nueva forma de ataxia clínicamente caracterizada por ataxia en la marcha y en miembros, disartria y nistagmo, y epilepsia en dos individuos. Luego de excluir los loci conocidos para SCAs identificaron ligamiento a una región de 15-cM en el cromosoma 22q13. A esta forma de ataxia la denominaron SCA10 en la que también hallaron el fenómeno de anticipación. Resultados similares se informaron en otra familia mexicana.

Recientemente Matsumura et al, localizaron el gen SCA10 en un intervalo de 3.8-cM sobre el cromosoma 22q13, encontraron la expansión del pentanucleótido ATTCT en el intrón 9 de SCA10, en todos los pacientes de cinco familias mexicanas con SCA10, con correlación inversa entre el tamaño de la expansión y la edad de inicio. El análisis de 562 cromosomas de individuos normales de varios orígenes étnicos mostró un rango de 10 a 22 repeticiones ATTCT.

Ataxia espinocerebelosa Tipo12 (SCA12)

En 1999 Holmes et al., en una familia alemana describieron otra forma de ADCA Ataxia espinocerebelosa Tipo 12, en la cual la mayoría de los individuos afectados en la cuarta década presenta temblores en los miembros superiores, ataxia en la marcha y en el progreso de la enfermedad, disimetría, hiperreflexia, movimientos anormales de los ojos y en los pacientes ancianos, demencia. La edad de inicio en esta familia está comprendida entre los 8 y 55 años. Imágenes de RM o de TAC de

cinco pacientes mostraron atrofia cortical y cerebelar. Demostraron ligamiento con la expansión de la repetición de CAG en la región 5' no traducida del gen que codifica para una subunidad reguladora de la fosfatasa cerebral PP2A (PP2A-PR55b). En los alelos normales el rango de repeticiones es de 7 a 28 CAG y en los alelos expandidos de 66 a 78 repeticiones. La función de la subunidad PP2A-PR55b en PP2A no se conoce pero la holoenzima trimérica PP2A ha sido implicada en un número amplio número de funciones celulares incluyendo modulación de la progresión del ciclo celular, fosforilación y apoptosis. Es posible que la expansión influya en la transcripción del gen PP2A-PR55b.

Ataxia espinocerebelosa Tipo 13 (SCA13)

En una familia francesa con ADCA luego de excluir los genes y loci identificados para SCAs, Herman-Bert et al., describieron un nuevo fenotipo de ADCA con retardo mental y lo designaron como SCA13. La familia tiene un amplio espectro de características clínicas asociadas con ADCA, pero no corresponde a ninguno de los tres tipos de ADCA descritos por Harding. Encontraron ligamiento al cromosoma 19q13,3-q13,4 en un intervalo de 8-cM entre los marcadores D19S219 y D19S553. Varios genes han sido identificados en esta región, incluyendo Bcl-2 asociado a proteína X (BAX), fosfolipasa A2 (PLA2G4C) y calmodulina (CALM3), los cuales son candidatos potenciales. Sin embargo, el curso clínico del trastorno, en el cual se observa retardo en el desarrollo motor y mental antes del inicio de la ataxia progresiva, sugiere que el gen responsable puede estar involucrado en el desarrollo y sostenimiento y/o sobrevivencia de poblaciones de neuronas específicas.

Neuroimágenes

La introducción de modernas técnicas de imágenes ha mejorado la capacidad diagnóstica de la neurología clínica. En particular, la imagen de resonancia magnética cerebral (RM) permite mostrar un plano de las características anatómicas del cerebelo, tallo cerebral y médula cervical con alta resolución y sin artefactos que la alteren. La RM cerebral ofrece la posibilidad de estudiar aspectos macroscópicos in vivo de la patología infratentorial y de la médula espinal en las ataxias hereditarias para correlacionar los hallazgos con las observaciones clínicas.

Klockgether et al. (1993), evaluaron la RM cerebral cuantitativamente mediante un software planimétricamente diseñado en individuos con FRDA y ADCA. Midieron las siguientes distancias y áreas: (1) área del vermis cerebelar en el plano mediosagital, (2) área superior del vermis cerebelar en el plano mediosagital, (3) área del cuarto ventrículo en el plano mediosagital, (4) área de la parte de las olivas en el plano mediosagital, (5) tamaño del pedúnculo cerebelar medio en un plano horizontal, (6) área de la médula oblongata en un plano horizontal a nivel de la oliva inferior, (7) área superior cervical de la médula espinal en plano horizontal a nivel de dens; para tomar las variaciones intraindividuales del tamaño de la cabeza la suma de todas las medidas fueron relacionadas con el área de la fosa posterior. Encontraron en todos los individuos con FRDA atrofia de la médula espinal cervical mientras que en

los parámetros cerebelares no fueron patológicos. En 13 pacientes con ADCA I los hallazgos morfológicos mostraron varias combinaciones de atrofia cerebelar, médula espinal y tallo cerebral, mientras que en seis pacientes con ADCA III la morfología fue más uniforme, todos tuvieron atrofia cerebelar pura.

Son pocos los estudios que se refieren a los hallazgos en tomografía computarizada cerebral (TAC) en individuos con ataxias hereditarias. La evaluación radiológica de la atrofia es difícil por las variaciones individuales en el tamaño de las estructuras del cerebro y por la distorsión de las imágenes dada por el plano de inclinación en el estudio tomográfico. Pedraza et al. en 1994, con el uso de índices radiológicos corrigen estas variables, y miden los índices radiológicos del tallo en CT cerebral en pacientes con ADCA y FRDA (Figura 3). En el grupo de pacientes con FRDA encontraron atrofia en el mesencéfalo y una tendencia a la dilatación del IV ventrículo en relación con los controles. Los pacientes con ADCA mostraron en todos sus índices de la fosa posterior diferencias significativas con el grupo control.

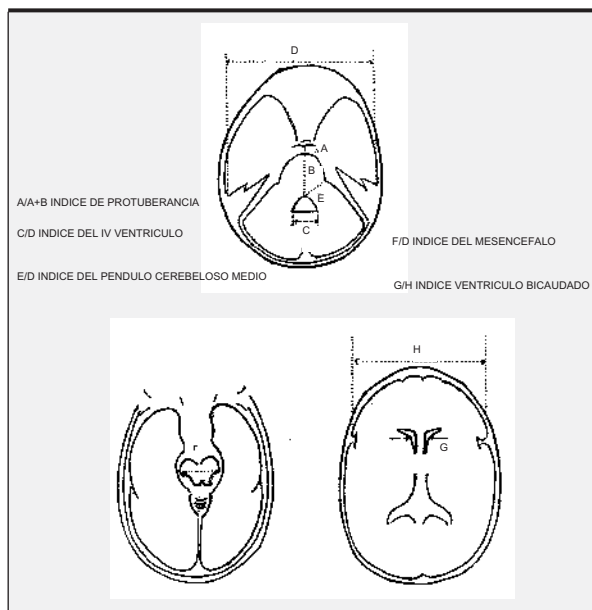


Figura 3. Índices neuroradiológicos (Tomado de: Pedraza y col., 1994).

Neuropsicología

Las anomalías psicológicas o del comportamiento generalmente no son consideradas importantes dentro de los criterios clínicos de ADCA y FRDA. Sin embargo, Harding observó una significativa disfunción cognoscitiva en más de 25% de los pacientes con ADCA. Varios estudios se han preguntado si los pacientes con ADCA en otras atrofias cerebelares tienen disfunción cognoscitiva o si sus aparentes deficiencias cognoscitivas son secundarios a la disfunción motora, pero hasta ahora no ha sido posible considerarla como una variable genotípica.

Las ADCA no son un grupo homogéneo de trastornos respecto a su estado cognoscitivo. Pacientes que se encuentran en el inicio de la enfermedad presentan un mínimo o ningún déficit en el test neuropsicológico, mientras que los pacientes clínicamente avanzados tienen déficit en el control para la ejecución de sus tareas, sugestivo de disfunción cognoscitiva media generalizada. Deficiencias en las pruebas neuropsicológicas relacionadas con la severidad de la ataxia, pueden ser una consecuencia del daño de cada una de las estructuras en el sistema olivopontocerebelar que se deterioran paralelamente e influyen, a través de

conexiones neuronales recíprocas, la función del lóbulo frontal.

Análisis de TAC, RM cerebral y metabólicos permiten correlacionar el cuadro progresivo con el comportamiento motor en las enfermedades cerebelares. Por otra parte, el tiempo de reacción (RT) es una medida cognoscitiva que evalúa la velocidad del procesamiento de la información y se ha relacionado con la inteligencia; el tiempo de movimiento (MT) refleja los déficits de coordinación y el comportamiento motor. Botez et al., en 1993, realizaron en 32 individuos con ADCA, correlación radiológica de las medidas de los tiempos de reacción, y encuentran que los pacientes tienen los tiempos de reacción y de movimiento significativamente bajos, y diferencias altamente significativas en RT y MT entre pacientes con atrofia severa y con atrofia moderada a nivel de cerebro medio. Los estudios de pruebas cognoscitivas y sus alteraciones en pacientes con atrofia olivopontocerebelosa fueron correlacionados con el grado de atrofia cerebelar y explicados por Botez por las proyecciones cerebelo frontal, cerebelo parietal y cerebelo limbicas.

Estudios poblacionales

La Tabla 5 muestra las diferentes frecuencias de SCA en varios países.

Tabla 5. Frecuencias de SCAs en diferentes poblaciones.

País	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6
España	6%	15%	15%	1%
Italia	50%	37%	----	----
Reino Unido	37%	47%	----	5%
Alemania	9%	10%	42%	22%
India	10,5%	17,5%	7%	1,8%
China	4,7%	5,8%	48,2%	----
Japón	10,5%	4,4%	24,6%	11,8%
Portugal	----	6%	74%	----

Bibliografía

- Babcock M, De Silva D, Oaks R, Kaplan S, et al. Regulation of Mitochondrial Iron Accumulation by Yfh 1p, a Putative Homolog of Frataxin. *Science* 1997; 276:1709-1711.
- Barbeau A, Roy M, Sadibelouiz M, Wilinsky. Recessive ataxia in Acadians and Canjuns. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:526-533.
- Bartolo C, Mendell J, Prior T. Identification of Missense Mutation in a Friedreich's Ataxia Patient: Implications for Diagnosis and Carrier Studies. *Am J Med Genet* 1998; 79:396-399.
- Bidichandani S, Ashizawa T, Patel P. The GAA Triplet. Repeat Expansion in Friedreich Ataxia interferes with Transcription and may be Associated with an unusual DNA Structure. *Am J Hum Genet* 1998; 62:111-121.
- Botez MI, Pedraza OL, Botez T, Vecina J, Elie R. Radiologic Correlates of Reaction Time Measurements in Olivopontocerebellar Atrophy. *Eur Neurol* 1993; 33:304-309.
- Botez T, Pedraza OL, Botez MI. Neuroradiological correlates of neuropsychological disorders in olivopontocerebellar atrophy (OPCA). *Eur J Neurol* 1996; 3:89-97.
- Bradley JL, Blake JC, Chamberlain S, Thomas PK, Cooper JM, Schapira AHV. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet* 2000; 9:275-282.
- Campuzano V, Montermini L, Mólto M, et al. Friedreich's Ataxia: Autosomal Recessive Disease Caused by an Intronic GAA Triplet Repeat Expansion. *Science* 1996; 271:1423-1427.
- Cancel G, Dürr A, Didierjean O, et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet* 1997; 6:709-715.
- Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's Ataxia Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77:895-898.

- Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, et al. Mapping of mutation causing Friedreich's Ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988; 334:248-249.
- Cummings C, Zoghbi H. Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum Mol Genet* 2000; 9:909-916.
- David G, Abbas N, Stevanin G, et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 1997; 17:65-70.
- David G, Dürr A, Stevanin G, et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 1998; 7:165-170.
- De Michele G, Cavalcanti F, Criscuolo C, et al. Parental gender, age at birth and expansion length influence GAA repeat intergenerational instability in the X25 gene: pedigree studies and analysis of sperm from patients with Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet* 1998;7: 1901-1906.
- De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, et al. Late onset Friedreich's disease clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neur Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:977-979.
- Delatycki M, Paris D, Gardner R, et al. Sperm DNA analysis in a Friedreich ataxia permutation carrier suggests both meiotic and mitotic expansion in the FRDA gene. *J Med Genet* 1998; 35:713-716.
- Duclos F, Boschert U, Sirugo G, et al. Gene in the region of the Friedreich ataxia locus encodes a putative transmembrane protein expressed in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:109-113
- Dürr A, Brice A. Clinical and genetics aspects of spinocerebellar degeneration. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:407-413.
- Dürr A, Smadja D, Cancel G, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain* 1995; 118:1573-1581.
- Finocchiaro G, Baio G, Micossi P, Pozza G, Di Donato S. Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurology* 1988; 38:1292-1296.
- Flanigan K, Gardner K, Alderson K, et al. Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia with Sensory Axonal Neuropathy (SCA4): Clinical Description and Genetic Localization to Chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 1996; 59:392-399.
- Genis D, Volpini V. Machado-Joseph disease, spinopontine atrophy, and SCA3. *Neurology* 1997;48: 1137-1138.
- Geoffrey G, Barbeau A, Breton G, et al. Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976, 3, 279-286.
- Geschwind D, Perlman S, Figueroa K, Karrin J, Baloh R, Pulst S. Spinocerebellar ataxia type 6. Frequency of the mutation and genotype-phenotype correlations. *Neurology* 1997; 49:1247-1251.
- Geschwind D. Focusing Attention on Cognitive impairment in Spinocerebellar Ataxia. *Arch Neurol* 1999; 56:20-22.
- Giunti P, Sweney M, Harding AE. Detection of the Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia three trinucleotide repeat expansion in families with autosomal dominant motor disorders, including the Drew family of Walworth. *Brain* 1995; 118:1077-1085.
- Hammans SR. The inherited ataxias and the new genetics. *J Neurol Neuros Psychiatry* 1996; 61:327-332.
- Harding AE, Zilkha K. Pseudo-dominant inheritance in Friedreich's ataxia. *J Med Genet* 1981, 18:285-287.
- Harding AE. Clinical Features and Classification of Inherited Ataxias. *Adv Neurol* 1993; 61:1-14.
- Hermann A, Stevanin G, Netter J, et al. Mapping of Spinocerebellar Ataxia 13 to Chromosome 19q13.3-q13.4 in a Family with Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia and Mental Retardation. *Am J Hum Genet* 2000; 67:229-235.
- Holmberg M, Duyckaerts C, Dürr A, et al. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): a neurodegenerative disorder with neuronal intranuclear inclusions. *Hum Mol Genet* 1998; 7(5): 913-918.
- Holmes S, O'Hearn E, McInnis M, et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 1999; 23.
- Ikeuchi T, Takano H, Koide R, et al. Spinocerebellar ataxia type 6 : CAG Repeat Expansion in a1A Voltage-Dependent Calcium Channel Gene and Clinical Variations in Japanese population. *Ann Neurol* 1997; 42:879-884.
- Imbert G, Saudou F, Yvert G, et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996; 14:285-291.
- Isnard R, Kalotka H, Dürr A, et al. Correlation Between Left Ventricular Hypertrophy and GAA Trinucleotide Repeat Length in Friedreich's Ataxia. *Circulation* 1997; 95:2247-2249.
- Jiralerspong S, Liu Y, Montermini L, Stifani S, Pandolfo M. Frataxin Shows Developmentally Regulated Tissue-Specific Expression in the Mouse Embryo. *Neurobiol Dis* 1997; 4:103-113.
- Kish S, El-Awar M, Stuss D, et al. Neuropsychological test performance in patients with dominantly inherited spinocerebellar ataxia: relationship to ataxia severity. *Neurology* 1994; 44:1738-1746.
- Klockgether T, Lütke R, Kramer B, The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998; 121:589-600.
- Klockgether T, Wüllner U, Dichgans J, et al. Clinical and Imaging Correlations in Inherited Ataxias. *Adv Neurol* 1993, 61:77-96.
- Koeppen A. The Hereditary Ataxias. *J Neuropat Exp Neurol* 1998; 57(6):531-543.
- Lodi R, Cooper M, Bradley J, et al. Deficit of in vivo mitochondrial ATP production in patients with Friedreich ataxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:11492-11495.

Ataxias hereditarias

- **Lopes I, Maciel P, Kish S, et al.** Somatic Mosaicism in the Central Nervous System in Spinocerebellar Ataxia Type 1 and Machado-Joseph Disease. *Ann Neurol* 1996; 40:199-206.
- **Matsumura R, Futamura N, Fujimoto Y, et al.** Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology* 1997; 49:1238-1243.
- **Matsuyama Z, Kawakami H, Mruyama H, et al.** Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6). *Hum Mol Genet* 1997; 6:1283-1287.
- **Monrós E, Mólto M, Martínez F, et al.** Phenotype Correlation and Intergenerational Dynamics of the Friedreich Ataxia GAA Trinucleotide Repeat. *Am J Hum Genet* 1997; 61:101-110.
- **Montermini L, Rodius F, Pianese L, et al.** The Friedreich Ataxia Critical Region Spans a 150-kb Interval on Chromosome 9q13. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1061-1067.
- **Nagaoka U, Takashima M, Ishikawa K, et al.** A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2000; 54: 1971-1975.
- **Orozco G, Estrada R, Perry TL, et al.** Hansen. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from Eastern Cuba: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989;93,37-50.
- **Orr H, Chung M, Banfi S, et al.** Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4:221-226.
- **Oshima K, Montermini L, Wells R, Pandolfo M.** Inhibitory Effects of expanded GAA*TTC Triplet repeats from Intron I of the Friedreich Ataxia gene on Transcription and replication in vivo. *J Biol Chem* 1998; 273:14588-14595.
- **Palau F, De Michele G, Vilchez J, et al.** Early-Onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendonreflexes maps to the Friedreich's ataxia locus on Chromosome 9q. *Ann Neurol* 1995; 37:359-362.
- **Pandolfo M.** Molecular Pathogenesis of Friedreich Ataxia. *Arch Neurol* 1999; 56:1201-1208.
- **Pedraza OL, Botez M, Lorreine J, Elise R.** Medidas del tallo cerebral en pacientes con ataxias hereditarias, una ayuda útil en la valoración radiológica. *Acta Neurol Colomb* 1994; 10:61-66.
- **Pedraza OL, Prieto JC, Casasbuenas OL, Espinosa E.** Identificación clínica de las ataxias hereditarias: Estudio de 38 casos en Colombia. *Acta Neurol Colomb* 1996;12:132-140.
- **Pedraza OL, Prieto JC, Gómez ML, et al.** Caracterización Clínica y Genética de las Ataxias Hereditarias en una muestra de pacientes. Proyecto Colciencias 2001.
- **Pianese L, Cavalcanti F, De Michele G, et al.** The effect of parental gender on the GAA dynamic mutation in the FRDA gene. *Am J Hum Genet* 1997; 60:460-463.
- **Prieto JC, Pedraza OL.** Ataxias hereditarias: Clasificación y genética. *Acta Neurol Colomb* 1994; 10: 69-73.
- **Pulst S, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al.** Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14:269-276.
- **Rodius F, Duclos F, Wrogermann K, et al.** Recombination in Individuals Homozygous by Descent Localize the Friedreich Ataxia Locus in a Cloned 450-Kb Interval. *Am J Hum Genet* 1994; 54:1050-1059.
- **Rosenberg R.** DNA-Triplet Repeats and Neurologic Disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1222-1224.
- **Rötig A, Lonlay P, Chretien D, et al.** Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat Genet* 1997; 17:215-217.
- **Sanpei K, Takano H, Igarashi S, et al.** Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996; 14:277-284.
- **Schöls L, Gispert S, Vargerd M, et al.** Spinocerebellar Ataxia Type 2: Genotype and Phenotype in German Kindreds. *Arch Neurol* 1997; 54:1073-1080.
- **Silveira L, Coutinho P, Maciel P, et al.** Analysis of SCA1, DRPLA, MJD, SCA2, and SCA6 CAG Repeats in 48 Portuguese Ataxia Families. *Am J Med Genet* 1998; 81:134-138.
- **Sinden R.** Biological implications of the DNA Structures Associated with Disease-Causing Triplet Repeats. *Am J Hum Genet* 1999; 64:346-353.
- **Tang B, Liu Ch, Shen L, et al.** Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG Trinucleotide Repeat Expansion in Patients With Hereditary Spinocerebellar Ataxia From Chinese Kindreds. *Arch Neurol* 2000; 57:540-544.
- **Wells R, Warren S.** Genetic Instabilities and Hereditary Neurological Diseases. Houston: Academic Press; 1998.
- **Zhu S, Gerhard D.** A transcript map of an 800-Kb region on human chromosome 11q13, part of the candidate region for SCA5 and BBS1. *Hum Genet* 1998; 103:674-680.
- **Zoghbi H.** CAG Repeats in SCA6. Anticipating new clues. *Neurology* 1997; 49:1196-1199.