

Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico

M.Sc Melissa Vásquez Cerdas

Investigadora, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Programa de Investigación en Neurociencias (PIN), Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. San José, Costa Rica. Código postal: 2060 San José. Tel: (506)2511-3050. Fax: (506) 2511-5130.

Dr. Húberth Fernández Morales

Neurólogo, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

melissa.vasquez@ucr.ac.cr

Resumen

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCAs, también conocidas como ADCAs) comprenden un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios, caracterizados por la pérdida de balance y coordinación motora, muy heterogéneos desde el punto de vista clínico, patológico y genético. La edad de inicio de los síntomas clínicos es típicamente entre los 30 y los 50 años de edad. La prevalencia mundial se estima en 5-7 casos por cada 100 000 personas. La genética molecular ha permitido localizar en el genoma humano, un gran número de genes responsables de ataxias y establecer una mejor correlación fenotipo-genotipo. La clasificación actual está basada en el análisis genético-molecular. El gen causante de la enfermedad ha sido identificado en al menos 21 subtipos: SCA1–SCA3, SCA5–SCA8, SCA10-SCA15/16, SCA17, SCA18, SCA23, SCA27, SCA28, SCA31, SCA36 y DRPLA. En el resto de las SCAs, los genes, y por lo tanto las mutaciones, permanecen sin ser identificados. De acuerdo al tipo de mutación, actualmente hay tres categorías principales de SCAs: causadas por expansiones de repeticiones CAG en regiones codificantes, causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes y causadas por mutaciones convencionales. El diagnóstico de las SCAs debe basarse en la historia clínica, la evaluación física y neurológica, la exclusión de otras enfermedades, antecedentes familiares y estudios genéticos. Dado el patrón de herencia autosómico dominante el asesoramiento genético es esencial.

Palabras clave: ataxia hereditaria, ataxias espinocerebelosas, SCAs, diagnóstico diferencial, diagnóstico molecular.

Abstract

The autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCAs, also known as ADCAs) are a group of progressive neurodegenerative diseases characterized by loss of balance and motor coordination, and comprise a highly heterogeneous group from the clinical, pathological and genetic point of view. The age of onset of the clinical symptoms is typically between 30 and 50 years of age and the prevalence estimated of about 5-7 cases per 100 000 people. The molecular genetics has allowed to locate in the human genome, a large number of genes responsible for ataxia and establish a better phenotype-genotype correlation. The current classification is based on genetic and molecular analysis. The gene causing the disease has been identified in at least 21 subtypes: SCA1–SCA3, SCA5–SCA8, SCA10-SCA15/16, SCA17, SCA18, SCA23, SCA27, SCA28, SCA31, SCA36 and DRPLA. In the rest of SCAs, the genes and, therefore, the mutations remain to be identified and characterized. Currently, there are three major categories of SCAs: SCAs caused by CAG repeat expansions that encode the amino acid glutamine in the disease protein, SCAs that are due to noncoding repeat expansions and SCAs that are caused by conventional mutations in specific genes. Diagnosis is based on clinical history, physical and neurological examination, exclusion of other diseases, family history and genetic studies. Given the autosomal dominant pattern of inheritance, genetic counseling is essential.

Keywords: hereditary ataxia, spinocerebellar ataxias, SCAs, differential diagnosis, molecular diagnosis.

Introducción

La ataxia como signo clínico hace referencia a la pérdida de control de los movimientos voluntarios del cuerpo y a la incapacidad para coordinar la marcha y la postura. Esta falta de coordinación de los movimientos se puede manifestar en la falta de equilibrio (principalmente al caminar), en una descoordinación de las extremidades superiores (dismetría) o en el deterioro en el control de los movimientos oculares o de los músculos que intervienen en el habla. Los pacientes con ataxia no pueden caminar de manera constante, además tienen dificultad para hablar y, eventualmente, pierden la capacidad de tragar y respirar sin problemas. La ataxia es provocada por la degeneración variable de neuronas en la corteza cerebelosa, tronco cerebral, vías espinocerebelosas y sus conexiones aferentes / eferentes.¹

En términos generales, hay dos categorías principales de ataxias: ataxias adquiridas y ataxias hereditarias. Las ataxias adquiridas tienen una causa endógena o exógena no genética y dentro de las condiciones que pueden causarlas están: golpes en la cabeza, accidentes cerebrovasculares, un tumor cerebral, un cáncer en otra parte del cuerpo (ovario, pulmón), una hemorragia cerebral, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes (lupus), esclerosis múltiple, problemas endocrinos (hipotiroidismo), una infección vírica severa (meningitis), malformaciones congénitas del cerebro o cerebelo, deficiencias de vitaminas (vitamina E, vitamina B12), intolerancia al gluten, exposiciones a ciertas drogas, medicamentos o toxinas (antiepilépticos, benzodiazepinas, metales pesados, alcohol, etc), un paro cardíaco o respiratorio, entre otras.

Por otra parte están las ataxias hereditarias, con claros antecedentes familiares, también llamados casos familiares, que tienen una base genética. Las ataxias hereditarias son las más comunes y por lo tanto las más estudiadas. Es importante considerar que pueden ocurrir ataxias hereditarias en familias sin historia previa de la enfermedad (conocidas como ataxias *esporádicas*). Las ataxias hereditarias se asocian principalmente con atrofia del cerebelo (Figura 1), la parte del sistema nervioso que controla la coordinación de los movimientos y se han dividido tradicionalmente en dos clases principales:

1. Ataxias causadas por errores innatos del metabolismo: estos trastornos generalmente se heredan de forma autosómica recesiva y típicamente se presentan

en la infancia. Ej: Abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen, enfermedad de Refsum, etc.

2. Ataxias degenerativas progresivas: este grupo de trastornos, que son más comunes que los anteriores, se suelen clasificar de acuerdo con la localización cromosómica del defecto genético y el patrón en que se heredan. La mayoría de estas ataxias se heredan con un patrón autosómico dominante en el cual la persona afectada hereda una copia del gen anormal de uno de los progenitores, como por ejemplo las ataxias espinocerebelosas (SCAs), la atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) y las ataxias episódicas (EAs). Algunos tipos de ataxias se heredan en un patrón autosómico recesivo en el cual ambos progenitores pasan una copia del gen defectuoso, como el caso de la ataxia de Friedreich (FRDA) y la ataxia telangiectasia (AT) y, raramente se heredan, en un patrón ligado al cromosoma X, por ejemplo el Síndrome de ataxia y tremor asociado a frágil X (FXTAS).



Figura 1. Resonancia Magnética T1 que evidencia atrofia cerebelosa importante en paciente de 53 años, con ataxia de 3 años de evolución.

Como se mencionó anteriormente, entre las ataxias hereditarias de herencia autosómica dominante, están las ataxias espinocerebelosas (SCAs, de acuerdo a las siglas del inglés) anteriormente también conocidas como ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCAs de acuerdo a las siglas del inglés). Las SCAs comprenden un grupo de trastornos neuro-

degenerativos hereditarios, muy heterogéneos desde el punto de vista clínico, patológico y genético.²⁻⁵. En las siguientes secciones se abordará este tipo específico de ataxias.

Características clínicas de las SCAs

Aunque la ataxia es el signo clínico característico en las SCAs, son pocas las que presentan un síndrome cerebeloso casi puro y neurodegeneración aislada en la corteza cerebelosa.¹. El síndrome cerebeloso está frecuentemente asociado a otros signos neurológicos. Los pacientes usualmente exhiben un síndrome cerebeloso lentamente progresivo con varias combinaciones de trastornos oculomotores, disartria, dismetría, tremor cinético y/o marcha atáxica.⁴. También pueden presentar retinopatía pigmentaria, trastornos de movimiento extrapiramidales (parkinsonismo, disquinesia, distonia, corea), signos piramidales, síntomas corticales (convulsiones, daño cognitivo/síntomas comportamentales) y neuropatía periférica.^{1,6}

También en muchos pacientes con ataxias se han observado alteraciones psicológicas y psiquiátricas. En muchos se ha encontrado demencia, principalmente en pacientes con SCA2 y SCA10. En la SCA 13 se presenta retraso mental y en pacientes con SCA10 y SCA17 se han descrito trastornos de personalidad, depresión y ansiedad.⁷

En general, la mayoría de las SCAs son trastornos multisistémicos que presentan una gran variabilidad clínica. La SCA7 es la que presenta la menor variabilidad fenotípica y se caracteriza por pérdida de la visión debido a una distrofia pigmentaria de la retina.⁸

Aunque unos tipos de ataxia son más severos que otros, dentro de un mismo tipo, no todos los pacientes presentan la misma gravedad de la enfermedad. En unos casos los síntomas son más leves y con una progresión más lenta, mientras que en otros la enfermedad puede ser más agresiva y llevar a una incapacidad funcional temprana.

La aparición típica de los síntomas en las SCAs ocurre generalmente entre la tercera y cuarta década de vida, pero hay muchas variaciones entre los subtipos y los síntomas, pues hay reportes de inicio en la infancia e incluso después de los 60 años.⁹

Epidemiología de las SCAs

Su baja incidencia hace que este tipo de enfermedades se engloben dentro del grupo conocido como enfermedades raras y por lo tanto, en la actualidad, existe mucho desconocimiento social de las mismas.

La prevalencia mundial se estima en 5-7 casos por cada 100 000 personas.¹⁰. Además se estima que entre 1 y 3 europeos por cada 100 000 tienen SCA.^{11,12}. Las SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 son las más frecuentes, siendo la SCA3 el subtipo más frecuente. Se han reportado cifras más altas en determinadas poblaciones debido a un efecto fundador.¹⁰. Hay efectos fundadores en los genes de la SCA2 (40 / 100 000 casos) en Cuba¹³, SCA3 en Portugal^{14,15}, la SCA7 en los escandinavos y la SCA10 en México^{4,16}. La frecuencia relativa de SCA³ es alta en Brasil (69%)¹⁷, Portugal (58%)^{14,15}, China (49%)¹⁸, Japón (26-63%)¹⁹⁻²¹, Países Bajos (28%)¹¹ y Alemania (42%)²² y es más baja en Francia (20%)²³, Canadá (24%)²⁴ y USA (21%)²⁵ y rara en India (3%)²⁶, Noruega (4%)²⁷ e Italia (1%)¹⁶.

De acuerdo a lo anterior es importante considerar la epidemiología de forma independiente para cada tipo de ataxia y de acuerdo a la población en estudio.

De acuerdo a lo anterior es importante considerar la epidemiología de forma independiente para cada tipo de ataxia y de acuerdo a la población en estudio.

Clasificación clínica y genético-molecular de las SCAs

Las SCAs han sido difíciles de clasificar debido a la heterogeneidad fenotípica inter e intra familiar que existe. Inicialmente las SCAs con inicio en edad adulta, se clasificaban de acuerdo a los hallazgos histopatológicos en atrofia olivopontocerebelosa y atrofia cerebelo-cortical. Posteriormente, Harding^{6,28} propuso una clasificación de las ataxias de inicio tardío. Esta clasificación se utiliza ampliamente en la práctica clínica y clasifica a las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA), según el criterio clínico, en tres categorías: tipo I, tipo II y tipo III. Cuadro 1.

Aunque esta clasificación aún se utiliza en la práctica clínica, la aplicación de la genética molecular al estudio de las ataxias desde finales de los ochenta y en la década de los noventa ha permitido localizar en el genoma humano, un gran número de genes responsables de ataxias y establecer una mejor correlación fenotípica-genotípica. De esta forma, la clasificación actual está basada en el análisis genético-molecular (genotipo) y se inclina más y más hacia el defecto genético subyacente. Esta clasificación genético-molecular es actualmente la más aceptada por la comunidad científica mundial y cada tipo diferente se nombra con la abreviación SCA más el número arábico.

Cuadro 1. Clasificación modificada de Harding de las ADCA

Tipo de ADCA	ADCA tipo I	ADCA tipo II	ADCA tipo III
Características clínicas	Síndrome cerebeloso con oftalmoplegia, signos piramidales y extrapiramidales, deterioro cognitivo y neuropatía periférica	Síndrome cerebeloso con retinopatía pigmentaria	Síndrome cerebeloso “puro” (inicio tardío)
Neuropatología	Degeneración del cerebelo y de los ganglios basales, corteza cerebral, nervio óptico, sistemas pontomedulares, tractos espinales y nervios periféricos	Degeneración cerebelo y degeneración retinal pigmentaria	Degeneración del cerebelo
Loci Genéticos	SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA8, SCA10, SCA12, SCA13, SCA17 a la SCA25, SCA27, SCA28 y DRPLA.	SCA7	SCA5, SCA6, SCA11, SCA14, SCA15/16, SCA26, SCA29, SCA30 y SCA31.

go correspondiente al número de *locus*.

La determinación de la naturaleza de las mutaciones subyacentes causantes de las patologías ha permitido una clasificación genética objetiva, así como la delineación de los cuadros clínicos de cada tipo de ataxia.

Hasta la fecha se han reportado, al menos 29 diferentes loci genéticos asociados con alguno de los subtipos de SCAs: SCA1-SCA8, SCA10-SCA23, SCA25-SCA31, SCA36 y DRPLA.¹ (Se ha comprobado que SCA15 y SCA16 son la misma enfermedad al igual que SCA19 y SCA22. Los códigos SCA9 y SCA24 aún no han sido asignados). Sin embargo, a partir de 1993, cuando se descubrió la etiología molecular del primer tipo de SCA²⁹, el gen causante de la enfermedad ha sido identificado en al menos 21 subtipos de SCAs: SCA1-SCA3, SCA5-SCA8, SCA10-SCA15/16, SCA17, SCA18, SCA23, SCA27, SCA28, SCA31, SCA36 y DRPLA^{1,30}. En el resto de las SCAs, los genes, y por lo tanto las mutaciones, permanecen sin ser identificados y caracterizados. En el cuadro 2 se muestra un resumen de las SCAs de herencia autosómica dominante más comunes.

De acuerdo al tipo de mutación, en la actualidad hay al menos tres categorías principales de SCAs:

1. *SCAs causadas por expansiones de repeticiones CAG en regiones codificantes:*

Esta categoría incluye las SCAs causadas por expansiones de repeticiones CAG (citocina, adenina, guanina) que codifican una repetición pura del aminoácido glutamina en la proteína respectiva. Estas enfermedades de “poli-glutamina” incluyen la SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, SCA17 y la atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA), así como al menos otras dos enfermedades que no son principalmente síndromes atáxicos: la enfermedad de Huntington (HD) y la atrofia muscular espinobulbar (SBMA). Las SCAs de poliglutaminas constituyen las ataxias hereditarias dominantes más comunes, es el grupo más estudiado y representan conjuntamente, más del 50% de las familias afectadas en casi todas las regiones del mundo.⁴⁸

Estos trastornos se manifiestan por encima de un umbral de repeticiones CAG que varía en función del gen, pero que usualmente es sobre las 37-40 repeticiones CAG, por lo que se presume que una vía patogénica similar está involucrada en estas SCAs. Se supone que los mecanismos de ganancia de función tóxicos, comunes en estas enfermedades causadas por poliglutaminas, son la agregación y la deposición de proteínas mal plegadas en las neuronas, dando lugar a la formación de inclusiones nucleares y citoplasmáticas características, que contienen componentes celulares como ubiquitina, componentes del proteosoma, la chaperona HSP70 y factores de transcripción entre otros. Todo esto lleva a la disfunción neuronal

Cuadro 2. Características genético-moleculares y clínicas de las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCAs) más comunes

Subtipo de SCA	Gen	Proteína	Localización cromosómica	Tipo de Mutación	Localización génica de la mutación	Signos princ. asociados con ataxia	Edad de inicio Promedio	Referencias
SCA1	ATXN1	Ataxina 1	6p23	(CAG) _n	Codificante (exón)	Demencia, signos piramidales y extrapiramidales (parkinsonismo), nistagmus, neuropatía periférica, movimientos sacádicos lentos	4ta década	29, 31
SCA2	ATXN2	Ataxina 2	12q24.12	(CAG) _n	Codificante (exón)	Neuropatía periférica, movimientos oculares lentos, disfagia, daño cognitivo, hiporreflexia, a veces demencia	3era a 4ta década	32, 33
SCA3/MJD	ATXN3	Ataxina 3	14q32.12	(CAG) _n	Codificante (exón)	Fasciculaciones, oftalmoplegia, nistagmus, diplopia, signos piramidales (paraplejía espástica) y extrapiramidales (parkinsonismo, distonía), neuropatía periférica, síntomas neuropsiquiátricos	4ta década	34, 35
SCA6*	CACNA1A	Subunidad α_{1A} del canal de Ca voltaje dependiente	19p13.2	(CAG) _n	Codificante (exón)	Síndrome cerebelar puro, doble visión, signos piramidales y extrapiramidales (parkinsonismo), neuropatía periférica, migraña, pérdida de sensibilidad profunda	5ta a 6ta década Progresión lenta (>25 años)	36
SCA7	ATXN7	Ataxina 7	3p14.1	(CAG) _n	Codificante (exón)	Maculopatía, degeneración retiniana, oftalmoplegia, signos piramidales	3era a 4ta década	37,38
SCA8	ATXN8OS/ ATXN8	Ataxina 8	13q21	(CAG) _n / (CTG) _n	No codificante (3' UTR)	Neuropatía sensorial, migraña, síntomas neuropsiquiátricos (disfunción ejecutiva, depresión), mioclonus, daño en sensibilidad vibratoria	4ta década (39 años) Progresión lenta	39,40
SCA10	ATXN10	Ataxina 10	22q13.31	(ATTCT) _n	No codificante (intrón 9)	Crisis convulsivas, epilepsia, deterioro cognitivo, signos piramidales y extrapiramidales	4ta década (36 años)	41, 42
SCA12	PPP2R2B	Subunidad reguladora β de la fosfatasa 2A, específica del cerebro	5q32	(CAG) _n	No codificante (5' UTR)	Tremor de cabeza y extremidades superiores, parkinsonismo, hiperreflexia, neuropatía, a veces demencia	4ta década (33 años) Progresión lenta	43
SCA17/HDL4	TBP	Proteína de unión a la caja TATA	6q27	CAA/CAG _n	Codificante	Demencia, psicosis, corea, distonía, mioclonus, epilepsia, convulsiones, parkinsonismo aislado, síntomas parecidos a la enfermedad de Huntington (HD)	6 a 34 años	44, 45
DRPLA	ATN1	Atrofina 1	12p13.31	(CAG) _n	Codificante	Demencia, corea, mioclonus, epilepsia. Frecuentemente se confunde con la enfermedad de Huntington (HD)	10-59 años	46, 47

* Enfermedad alélica con la ataxia episódica 2 (EA2)

SCA= ataxia espinocerebelosa, UTR= región no traducible, MJD= enfermedad de Machado-Joseph, HDL4= enfermedad de Huntington-like tipo 4, DRPLA= atrofia dentatorubropalidolusiana,

y eventualmente a la muerte celular de grupos neuronales específicos en distintas partes del sistema nervioso.¹

En estas SCAs existe una correlación inversa entre la longitud de la repetición y la edad de inicio.⁴ Al igual que la edad de inicio, el cuadro clínico en las SCAs causadas por poliglutaminas depende de la longitud del tracto de repeticiones CAG. Conforme progresa la enfermedad el cuadro clínico llega a ser cada vez más complejo, llevando a disfunción neurológica y finalmente a la muerte. Las correlaciones fenotipo-genotipo han demostrado que las diferencias en el tamaño de repetición contribuyen a la variación en la progresión y severidad de la enfermedad.⁵

Los trastornos en la marcha son el síntoma inicial en dos terceras partes de todos los pacientes con diagnóstico de SCA. Otros síntomas como visión doble, disartria, alteración de la escritura y vértigo episódico preceden la ataxia en 4% de los pacientes.⁴⁹

En un amplio estudio que incluyó 526 pacientes con SCA1, SCA2, SCA3, y SCA6, los signos piramidales (67%) y los signos oculomotores del tronco cerebral (74%) fueron más frecuentemente asociados con el síndrome cerebeloso en SCA1, mientras que la participación de los nervios periféricos fue más frecuente en la SCA2 (68%). El 24% de los pacientes con SCA3 tenía distonía.⁵⁰ En la SCA7, una disminución de agudeza visual (83%) y auditiva (24%) fue el signo predominante de la enfermedad.⁵¹ Sin embargo, ningún examen clínico puede distinguir con precisión entre las diferentes SCAs de poliglutamina, pero estas formas de SCAs se pueden distinguir de otros subtipos de SCA.⁵²

Las personas afectadas por SCAs causadas por expansiones de poliglutamina presentan el fenómeno clínico conocido como anticipación genética. La anticipación es la disminución de la edad de inicio de los síntomas y el aumento en la severidad de la enfermedad, en sucesivas generaciones de una familia. Dos hechos explican la anticipación: las expansiones son inestables y con frecuencia se expanden durante la transmisión de una generación a la siguiente, además las expansiones típicamente más grandes suelen causar la aparición temprana de la enfermedad.⁴⁸ Sin embargo, los mecanismos moleculares de la inestabilidad genómica aún son desconocidos.^{4,53} Entre las SCAs causadas por repeticiones expandidas, la antici-

pación se produce con mayor fuerza en algunos trastornos que en otros. Es particularmente severa en la SCA7, donde puede dar lugar a expansiones de gran tamaño, causando la enfermedad en los recién nacidos.⁴⁸ Además en SCA7, también han sido documentadas expansiones de novo a partir de alelos normales grandes.⁵⁴⁻⁵⁶

Las expansiones paternas son más propensas a ser inestables durante la transmisión. Este sesgo vía paterna a menudo se atribuye al aumento del número de divisiones mitóticas que precede la gametogénesis masculina, pero también podría deberse a alteraciones en la actividad y concentración de las proteínas de reparación del ADN.⁵⁷ La anticipación de la edad de inicio es por lo tanto, una consecuencia de la inestabilidad molecular.

2. SCAs causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes:

Esta segunda categoría comprende las SCAs que son causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes en los respectivos genes. En otras palabras, la expansión patológica no codifica glutamina ni ningún otro aminoácido en la proteína. Los síndromes atáxicos incluidos en esta categoría son: la SCA8, SCA10, SCA12⁴⁸, SCA31⁵⁸ y SCA36.⁵⁹ Las SCA8, SCA10 y SCA12 son causadas por trinucleótidos expandidos ó repeticiones de pentanucleótidos que ocurren en: una región no traducida (Ej: trinucleótido CTG en la SCA8), en un intrón (Ej: pentanucleótido ATTCT en la SCA10), o en el promotor (Ej: trinucleótido CAG en la SCA12).^{4,16,53} En la SCA31 la mutación consiste de la inserción de repeticiones del pentanucleótido TGGAA.⁵⁸ En la SCA36 la mutación consiste en la expansión de repeticiones del hexanucleótido GGCCTG en el intrón 1 del respectivo gen. En estas enfermedades no está claro cómo una repetición en una región no codificante causa neurodegeneración. Al menos para la SCA8 y SCA10, la teoría prevaleciente es que estas expansiones no traducidas causan la enfermedad a través de un mecanismo de ganancia de función (mecanismo tóxico dominante) provocado por la acumulación de transcritos de ARN que contienen repeticiones expandidas CUG o CCUG, sin embargo otros mecanismos también se han propuesto.⁶⁰

3. SCAs causadas por mutaciones convencionales:

Esta categoría contiene las SCAs que son causadas por mutaciones convencionales como duplicaciones, deleciones, mutaciones de cambio de sentido, mutaciones sin sentido y mutaciones en el sitio de empalme, en genes específicos que codifican para proteínas del citoesqueleto, proteínas de canales iónicos, proteínas quinasas, factores de crecimiento de fibroblastos, etc. Hasta hace unos años, ninguna SCA pertenecía a esta categoría. Actualmente encontramos la SCA5, SCA11, SCA13, SCA14, SCA15, SCA18, SCA23, SCA27, y SCA28. En estas SCAs diferentes mecanismos son responsables de la ataxia y de la neurodegeneración. La degeneración del cerebelo y del tronco cerebral puede ser la consecuencia biológica de las perturbaciones en cualquiera de las muchas vías celulares diferentes.⁴⁸ Conforme la tecnología para detectar defectos genéticos en enfermedades raras sea más fácil y más rápida, esta categoría de SCAs seguirá creciendo en los próximos años.

En general, el fenotipo de los pacientes con SCAs causadas por mutaciones convencionales difiere del fenotipo de los pacientes con SCAs causadas por expansiones de poliglutaminas. La progresión de las enfermedades claramente se diferencia: severa e incapacitante en las SCAs por expansión de poliglutaminas, lo cual contrasta con un curso lentamente progresivo, a pesar de un inicio temprano (frecuentemente en la infancia), y una vida bastante saludable, en los pacientes con SCAs causadas por mutaciones convencionales. Por lo tanto, las terapias ofrecidas a los pacientes difiere y los tratamientos deben tener en cuenta la importancia de las lesiones del cerebelo en cada una de estas las enfermedades.⁵

Características comunes de las SCAs

Tal vez la característica más común entre las SCAs es el patrón de neurodegeneración. Muchas SCAs tienen atrofia cerebelosa amplia, que involucra células de Purkinje y capas de células granulares, así como núcleos cerebelosos profundos. Sin embargo, muchas SCAs se caracterizan por su neurodegeneración extracerebelar. Por ejemplo, las SCAs de poliglutamina, excepto la SCA6, muestran una participación significativa del tronco cerebral. La SCA6 por el contrario suele ser una “ataxia cerebelosa pura” en la cual las células de Purkinje degeneran. La participación ganglionar basal también es común en muchas SCAs y la participación de la corteza cerebral contribuye

de manera significativa a las características clínicas en unas pocas SCAs, sobre todo la SCA17. La participación de la médula espinal y los nervios periféricos son también bastante comunes. En contraste, algunas características son relativamente únicas para una SCA específica, tales como la degeneración de la retina en la SCA7 y la epilepsia en la SCA10.⁴⁸

Una segunda característica es la marcada variabilidad en el fenotipo. Esta heterogeneidad se explica principalmente por el hecho de que las expansiones, que causan la mayoría de las SCAs, pueden variar mucho en tamaño. Las expansiones más grandes suelen causar una enfermedad más grave y de inicio más temprano. La naturaleza dinámica de las repeticiones expandidas también explica la aparición continua de nuevas expansiones que causan la enfermedad en la población. Los casos nuevos surgen de repeticiones de tamaño intermedio que, aunque no son lo suficientemente grandes como para causar la enfermedad, son lo suficientemente grandes como para ser propensos a una mayor expansión en la siguiente generación. Así, en individuos con ataxia progresiva de aparición en el adulto, sin antecedentes familiares de enfermedades similares, el médico debe considerar la posibilidad de una nueva mutación en una de las SCAs conocidas. La SCA con mayor frecuencia en este escenario es la SCA6.⁴⁸

Una última característica compartida entre las SCAs es su progresión implacable. En la mayoría de las SCAs un proceso degenerativo progresivo conduce a la muerte en un período de 15 a 30 años.⁴⁸

Vías Celulares y moleculares implicadas en la Neurodegeneración

Las expansiones de repeticiones pueden ocurrir en regiones codificantes y no codificantes del ADN. Por lo tanto, las repeticiones ejercen sus efectos perjudiciales a través de diferentes mecanismos moleculares, los cuales pueden traslaparse.⁶¹

El cerebelo y el tronco cerebral son las regiones más afectadas, pero otras estructuras también pueden verse involucradas, dando lugar a una serie considerable de fenotipos.^{9,16,51,62} Escuchar. Leer fonéticamente. Incluso los subtipos de SCAs considerados como formas cerebelosas puras revelan una neurodegeneración no sólo en el cerebelo y las vías espinocerebelosas, sino también en muchas otras áreas del sistema nervioso central y periférico.¹

La neurodegeneración progresiva en las SCAs es mediada por proteínas mutantes capaces de inducir daño neuronal y déficits en la neurotransmisión sináptica al interferir con varias vías celulares y moleculares conservadas, como: la agregación de proteínas, la desregulación de la transcripción y expresión génica, el sistema ubiquitina-proteosoma, alteraciones de la homeostasis del calcio, la activación de las rutas pro-apoptóticas, entre otras. Estas vías interactúan y se refuerzan mutuamente, llevando a la acumulación de daño celular que eventualmente conduce a la disfunción y, finalmente, a la muerte de las neuronas a través de una serie de eventos. Escuchar. Leer fonéticamente.

La comprensión de los mecanismos patogénicos que subyacen la neurodegeneración en las SCAs está llevando a la identificación de posibles blancos terapéuticos que en última instancia, facilitarán el descubrimiento de fármacos.

Establecimiento del diagnóstico de ataxia hereditaria

Para establecer el diagnóstico de ataxia hereditaria se requiere lo siguiente⁶³:

1. Detección en el examen clínico/neurológico de los típicos signos y síntomas incluyendo: incapacidad para coordinar la marcha y movimientos de dedos y manos, frecuentemente asociados con disartria y nistagmus.
2. Exclusión de las causas no genéticas de ataxia (ver Diagnóstico Diferencial).
3. Documentar la naturaleza hereditaria mediante una historia familiar positiva de ataxia (al menos tres generaciones para establecer el patrón de herencia), la identificación de una mutación que causa la ataxia o el reconocimiento de un fenotipo clínico característico de una forma genética de ataxia.

En algunas personas sin antecedentes familiares de ataxia puede que no sea posible establecer una causa genética, si los resultados de las pruebas genéticas disponibles son normales.

Diagnóstico diferencial de ataxia hereditaria

El diagnóstico diferencial de la ataxia hereditaria incluye la consideración de causas adquiridas, no genéticas como: el

alcoholismo, las deficiencias de vitaminas, la esclerosis múltiple, enfermedades vasculares, tumores primarios o metastásicos, o enfermedades paraneoplásicas asociados a carcinoma oculto de ovario, mama o pulmón, entre otras. La posibilidad de una causa no genética debe tenerse en cuenta en cada individuo con ataxia, porque pueden estar disponibles tratamientos específicos.⁶³

Por otra parte, existen varias enfermedades genéticas que pueden traslaparse con las SCAs desde el punto de vista fenotípico. Los siguientes trastornos deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de las SCAs de herencia dominante: ataxias episódicas (EA 1-5), paraplejía espástica hereditaria (HSP), enfermedad de Huntington (HD), el tremor esencial y neuropatías sensoriales motoras hereditarias (HSMN).¹⁰. Algunos trastornos autosómicos recesivos, las enfermedades mitocondriales, enfermedades ligadas al X, o incluso las enfermedades esporádicas también puede imitar el fenotipo de las SCAs. En particular, las leucodistrofias, las citopatías mitocondriales (Síndrome de Kearns-Sayre, **Síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF)**, Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo stroke-like (MELAS), Síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria (NARP), Síndrome de Leigh, la ataxia de Friedreich (FRDA), el síndrome X frágil (FRAXA), la epilepsia mioclónica progresiva o la atrofia multisistémica (MSA) deben ser considerados.⁶¹

Diagnóstico genético-molecular de las ataxias

Las enfermedades neurológicas degenerativas con trastornos de la marcha son heterogéneas y difíciles de clasificar considerando solamente características clínicas. Dos factores hacen que el diagnóstico clínico sea difícil entre las SCAs: (1) dentro de un subtipo genético, los signos clínicos son muy variables y (2) hay un notable traslape fenotípico entre ellas.

La marcada variabilidad fenotípica de las SCAs, incluso dentro de una misma familia, hace que el médico neurólogo se enfrente con grandes dificultades para dar un diagnóstico definitivo. Por lo tanto, el diagnóstico no puede basarse únicamente en la evaluación clínica, sino que es necesaria una búsqueda genética detallada para confirmarlo⁴. El diagnóstico molecular resulta una herramienta muy útil para determinar de cuál enfermedad se trata, al menos en aquellos casos causados por mutaciones en genes conocidos.

El diagnóstico requiere inicialmente una evaluación para determinar la presencia de la ataxia y el tiempo de inicio de la enfermedad, pero debe basarse en la combinación de los hallazgos clínicos, los antecedentes familiares, datos sobre la frecuencia de las SCAs en la población y un estudio genético confirmatorio (tamizaje en los genes de SCA actualmente identificados) para determinar el tipo exacto de enfermedad.⁶⁴⁻⁶⁵ Es importante que las pruebas moleculares se soliciten después de excluir las causas no genéticas (diagnóstico diferencial) y considerar todas las características clínicas y epidemiológicas, con el fin de reducir el número de pruebas genéticas y estrechar las posibilidades diagnósticas. Las pruebas para las ataxias hereditarias menos comunes deben ser individualizadas y dependen de factores tales como el origen étnico (Ej: SCA10 en la población mexicana) o ciertos síntomas característicos como degeneración macular (Ej.SCA7), convulsiones (Ej. SCA10), la presencia de temblor (Ej. SCA12), la presencia de déficit cognitivo o corea (Ej. SCA17). Cuadro 3.

clínicamente como no afectados debido a un fenotipo más leve (quizás menor número de repeticiones) o debido a penetrancia reducida. También los pacientes podrían presentar una mutación nueva, o la historia familiar podría ser negativa debido a falsa paternidad.¹ La frecuencia de pruebas genéticas positivas en pacientes con aparente ataxia esporádica va de 2% a 22%.⁶⁶⁻⁶⁷ Es importante también recordar que mientras que una prueba genética positiva para una SCA específica establece el diagnóstico, una prueba genética negativa no excluye una ataxia hereditaria. Asimismo, en ausencia de una historia familiar de ataxia, es más probable que se trate de una enfermedad autosómica recesiva en vez de una autosómica dominante.

En el caso de las SCAs de herencia autosómica dominante el riesgo de recurrencia es del 50% y en muchos casos las SCAs son de inicio tardío, posterior a la edad reproductiva, por lo que no se tiene conciencia de la transmisión hereditaria. Por lo tanto, es importante que una vez que se diagnostique a un

Cuadro 3. Guía para dirigir el diagnóstico genético, basada en los principales signos clínicos presentes en las ataxias espinocerebelosas dominantes (SCAs)

Signo clínico	Primeras pruebas genéticas	Segundas pruebas genéticas
Ataxia cerebelar pura	SCA6, SCA5	SCA11, SCA14, SCA15, SCA16, SCA26
Demencia	SCA17, DRPLA	SCA2, SCA13, SCA19, SCA21
Psicosis	DRPLA, SCA17	SCA13
Epilepsia	SCA10, DRPLA	SCA17
Corea	DRPLA, SCA17	SCA1
Mioclonus	DRPLA	SCA2, SCA19
Tremor	SCA2, SCA8, SCA12	SCA16, SCA21
Parkinsonismo	SCA3, SCA12	SCA2, SCA21
Distonia	SCA3	SCA17
Espasticidad	SCA3	SCA1, SCA7
Neuropatía periférica	SCA3, SCA4, SCA18, SCA25	SCA1
Oftalmoplegia	SCA3, SCA2, SCA1	
Movimientos sacádicos lentos	SCA2	SCA7, SCA1, SCA3, SCA17
Retinopatía pigmentaria	SCA7	

Las expansiones de repeticiones en SCA1, SCA2, y SCA3 causan aproximadamente el 40-80% de las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes, dependiendo de la población. Estas expansiones se pueden buscar en los llamados casos *esporádicos*. Hay que recordar que una historia familiar negativa o desconocida no excluye una SCA. Padres afectados pueden haber muerto antes de llegar a la edad de inicio de los síntomas, principalmente en SCAs con inicio tardío como la SCA6, además parientes portadores de una mutación pueden aparecer

paciente con una SCA se evalúe a toda la familia, con el fin de identificar al mayor número posible de individuos afectados y/o en riesgo para así brindarles un adecuado asesoramiento genético.

Conclusiones

Las ataxias espinocerebelosas deben ser diagnosticadas mediante la historia familiar, la evaluación neurológica (con es-

tudios de apoyo en los que se incluyen estudios de imagen, electrofisiología y patología) y el análisis genético. En otras palabras, el diagnóstico de un individuo debe tener como base la correlación fenotipo-genotipo.

El diagnóstico correcto de las ataxias espinocerebelosas dominantes, sin embargo, es sólo el comienzo. El paciente debe ser tratado desde el inicio de manera integral, evaluar algunas opciones de tratamiento y teniendo siempre en cuenta el apoyo psicológico y social. Además, es importante que se dé asesoramiento genético y educación a la familia antes y después de las pruebas genéticas.

Las ataxias espinocerebelosas dominantes son enfermedades progresivas y en este momento no hay tratamiento efectivo que cure o detenga el curso de la enfermedad. Aunque los pacientes se pueden beneficiar de algunos fármacos que alivian sus síntomas, estos son muy costosos y/o ineficientes, sin embargo, son las medidas rehabilitadoras las más eficaces para retardar el curso de la enfermedad. La práctica constante de rehabilitación motora, es lo que evita los trastornos posturales tan frecuentes en estas enfermedades. Además se puede proporcionar terapia del lenguaje para la disartria y disfagia, terapia ocupacional, que incluya adaptación del hogar a la condición del paciente, fisioterapia y evaluación de medidas y dispositivos para ayudar a la deambulación, pues por el momento éstas son las únicas herramientas con las que cuentan estos pacientes para mejorar su calidad de vida.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Las referencias para esta revisión fueron identificadas a través de la búsqueda en PubMed, y se usaron los siguientes términos de búsqueda: “spinocerebellar ataxia” y “autosomal dominant cerebellar ataxia”. Solamente se consideraron manuscritos publicados en inglés. Además se usaron algunas referencias de otros artículos relevantes. Se incluyeron artículos publicados hasta diciembre del 2011. Los artículos fueron seleccionados sobre la base de relevancia del tema juzgada por los autores, así como por la facilidad de acceso al artículo citado.

Referencias

1. Matilla A, Sánchez I, Corral M et al. Cellular and Molecular Pathways Triggering Neurodegeneration in the Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum* 2010; **9**: 148-166.
2. Basu P, Biswanath Ch, Gangopadhaya PK et al. Analysis of CAG repeats in SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA1, SCA2 and SCA6 loci in nine ethnic populations of eastern India. *Hum Genet* 2000; **106**: 597-604.
3. Silveira I, Miranda C, Guimaraes L et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)_n allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol* 2002; **59**: 623-629.
4. Manto M. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum* 2005; **4**: 2-6.
5. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet* 2010; **9**: 885-894.
6. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; **1**: 1151-1155.
7. Fragoso M, Rasmussen A. Aspectos neuropsicológicos de las Ataxias Espinocerebelosas autosómico dominantes. *Salud Mental* 2002; **25**(5): 40-49.
8. Gupta SN, Marks HG. Spinocerebellar ataxia type 7 mimicking Kearns-Sayre syndrome: a clinical diagnosis is desirable. *J Neurol Sci* 2008; **264**: 173-176.
9. Yamada M, Sato T, Tsuji S et al. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol* 2008; **115**: 71-86.
10. Schols L, Bauer P, Schmidt T et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 291-304.
11. van de Warrenburg B, Sinke R, Verschuuren C et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurol* 2002; **58**: 702-708.
12. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P et al. Spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6: Disease severity and non-ataxia symptoms. *Neurology* 2008; **71**: 982-989.
13. Orozco G, Estrada R, Perry TL, et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989; **93**: 37-50.
14. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993; **61**: 139-53.
15. Vale J, Bugalho P, Silveira I et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 124-128.
16. Brusco A, Gellera C, Cagnoli C et al. Molecular Genetics of Hereditary Spinocerebellar Ataxia: Mutation Analysis of Spinocerebellar Ataxia Genes and CAG/CTG Repeat Expansion Detection in 225 Italian Families. *Arch Neuro*. 2004; **61**: 727-733.
17. Teive HA, Munhoz RP, Raskin S et al. Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; **66**: 691-694.
18. Tang B, Liu C, 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.
19. Basri R, Yabe I, Soma H et al. Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. *J Hum Genet* 2007; **52**: 848-855.
20. Maruyama H, Izumi Y, Morino H et al. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet* 2002; **114**: 578-583.
21. Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K et al. Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology* 2009; **32**: 176-183.
22. Schols L, Amoiridis G, Buttner T et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; **42**: 924-932.

23. Durr A, Forlani S, Cazeneuve C et al. Conventional mutations are associated with a different phenotype than polyglutamine expansions in spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet* 2009; **17** (suppl 2): 335.
24. Kraft S, Furtado S, Ranaway R et al. Adult onset spinocerebellar ataxia in a Canadian movement disorders clinic. *Can J Neurol Sci* 2005; **32**: 450–458.
25. Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; **51**: 1666–1671.
26. Faruq M, Scaria V, Singh I et al. SCA-LSVD: a repeat-oriented locus-specific variation database for genotype to phenotype correlations in spinocerebellar ataxias. *Hum Mutat* 2009; **30**: 1037–1042.
27. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; **132**: 1577–88.
28. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain* 1982; **105**: 1–28.
29. Orr HT, Chung MY, Banfi S et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; **4**(3): 221–226.
30. Wang JL, Yang X, Xia K et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequence. *Brain* 2010; **133**: 3510–3518.
31. Matilla A, Goold R, Giunti P. Clinical, genetic, molecular, and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum* 2008; **7**: 106–114.
32. 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. *Nature Genetics* 1996; **14**: 277–284.
33. Lastres-Becker I, Rub U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum* 2008; **7**: 115–24.
34. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet*. 1994; **8**(3): 221–228.
35. Riess O, Rub U, Pastore A et al. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum* 2008; **7**: 125–137.
36. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; **15**: 62–69.
37. 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**(2): 165–170.
38. Garden GA, La Spada AR. Molecular pathogenesis and cellular pathology of spinocerebellar ataxia type 7 neurodegeneration. *Cerebellum* 2008; **7**: 138–149.
39. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999; **21**(4): 379–384.
40. Ikeda Y, Daughters RS, Ranum LP. Bidirectional expression of the SCA8 expansion mutation: one mutation, two genes. *Cerebellum* 2008; **7**: 150–158.
41. Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2001; **50**(2): 234–239.
42. Lin X, Ashizawa T. Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (SCA10). *Cerebellum* 2005; **4**: 37–42.
43. Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 1999; **23**(4): 391–392.
44. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet* 1999; **8**(11): 2047–53.
45. Nakamura, K, Jeong S, Uchihara T et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum. Molec. Genet* 2001; **10**: 1441–1448.
46. Koide, R, Ikeuchi T, Onodera O et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nature Genet* 1994; **6**: 9–13.
47. Tsuji S. Dentatorubral-pallidolusian atrophy: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Neurol* 2002; **89**: 231–239.
48. Soong B, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007; **20**: 438–446.
49. Globas C, du Montcel ST, Baliko L et al. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord* 2008; **23**: 2232–238.
50. Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Bauer P et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008; **71**: 982–989.
51. David G, Durr A, Stevanin G et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 1998; **7**: 165–170.
52. Maschke M, Oehlert G, Xie TD et al. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1–8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord* 2005; **20**: 1405–1412.
53. Tsai HF, Liu CS, Leu TM et al. Analysis of trinucleotide repeats in different SCA loci in spinocerebellar ataxia patients and in normal population of Taiwan. *Acta Neurol Scand* 2004; **109**: 355–360.
54. Bauer P, Kraus J, Matoska V et al. Large de novo expansion of CAG repeats in patient with sporadic spinocerebellar ataxia type 7. *J Neurol* 2004; **251**: 1023–1024.
55. Mittal U, Roy S, Jain S et al. Post-zygotic de novo trinucleotide repeat expansion at spinocerebellar ataxia type 7 locus: evidence from an Indian family. *J Hum Genet* 2005; **50**: 155–157.
56. Stevanin G, Giunti P, Belal GD et al. De novo expansion of intermediate alleles in spinocerebellar ataxia 7. *Hum Mol Genet* 1998; **7**: 1809–1813.
57. Pearson CE, Nichol K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005; **6**: 729–742.
58. Sakai H, Yoshida K, Shimizu Y et al. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 94 patients with spinocerebellar ataxia type 31 from Nagano, Japan. *Neurogenetics* 2010; **11**: 409–415.
59. Kobayashi H, Abe K, Matsuura T et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 2011; **89**: 121–130.
60. Todd PK, Paulson HL. RNA-mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders. *Ann Neurol* 2010; **67**: 291–300.
61. Manto M. Chapter 23: Dominant Ataxias. In *Cerebellar disorders: A practical approach to Diagnosis and management*, ed. M. Manto. Cambridge, NY: Cambridge University Press, New York 2010, pp. 242–283
62. Velázquez L, Sánchez G, Santos N et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neuroscience Letters* 2009; **454**: 157–160.
63. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. In: *GeneReviews* at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (online resource). Copyright University of Washington, Seattle. 1998–2012. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/#ataxias.REF.pulst.2010.1>
64. Lau KK, Lam K, Shiu KL et al. Clinical features of hereditary spinocerebellar ataxia diagnosed by molecular genetic analysis. *Hong Kong Med J* 2004; **10**(4): 255–259.
65. Juvonen V, Hietala M, Savontaus ML. The occurrence of dominant spinocerebellar ataxias among 251 Finnish ataxia patients and the role of predisposing large normal alleles in a genetically isolated population. *Acta Neurol Scand* 2005; **111**: 154–162.
66. Schols L, Szymanski S, Peters S et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; **107**: 132–137.
67. Pujana MA, Corral J, Gratacos M et al. Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: Genetic analysis of familial and sporadic cases. The Ataxia Study Group. *Hum Genet* 1999; **104**: 516–522.