

## Revisión

---

### Ataxias hereditarias

R. PALENCIA\*, G. GALICIA\*\*, M.J. ALONSO BALLESTEROS\*\*

\*Neurólogo y Pediatra. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Valladolid. \*\*Médico Residente de Pediatría

#### RESUMEN

La ataxia constituye una manifestación clínica relacionada con una disfunción del cerebelo (ataxia cerebelosa) o debida a una insuficiente información sensitiva (ataxia sensitiva) que, en la práctica, está presente en situaciones muy diversas. Pueden relacionarse con patología esporádica –como un tumor de cerebelo– o tener una base genética que facilita su presentación familiar.

En esta aportación se analizan las ataxias con base genética o hereditaria, entre las que pueden distinguirse tres grupos principales: ataxias no progresivas, ataxias progresivas y ataxias episódicas.

En el primer grupo, y entre las formas autonómicas recesivas, destaca el síndrome de Joubert, junto a otros menos habituales como el de Norman, Gillespie, etc.; entre los tipos de herencia dominante se incluye la aplasia cerebelosa vermiana o la ataxia cerebelosa con espasticidad. La ataxia cerebelosa con oftalmoplejía externa se ligada a X.

Entre las ataxias progresivas, el lugar más destacado lo ocupa la ataxia de Friedreich –autosómica recesiva–. Las variantes con herencia dominante constituyen un grupo muy numeroso de situaciones pero de inicio ya en la edad adulta.

**Palabras clave:** Ataxias hereditarias; Ataxias episódicas; Enfermedad de Friedreich; Cerebelo.

---

#### ABSTRACT

The ataxia disorder is an important neurologic finding that result from the involvement of the cerebellum or the sensitive afferents or efferents pathways. It can be related to some kind of pathology, like cerebellum tumors or in the case inherited ataxias related to genetic disorders. In this paper, the inherited ataxias are reviewed, three main groups can be divided: nonprogressive ataxias, progressive ataxias and episodic ataxias.

In the first group and belonging to the recessive mode of inheritance, is among others, the Norman syndrome and the Gillespie syndrome. Among those of autosomic mode of inheritance, are the one formerly known as olivopontocerebellar atrophy.

Among the progressive ataxias, the most known by clinicians is the Friedreich's ataxia (autosomal recessive). Those with autosomal dominant inheritance usually appears in adulthood.

**Key words:** Inherited ataxias; Episodic ataxias; Friedreich disease; Cerebellum.

---

#### INTRODUCCIÓN

Las ataxias hereditarias constituyen un grupo muy amplio de situaciones, en las que cada vez es mayor el número

ro de genes conocido; desde un punto de vista práctico las podemos dividir en dos grandes grupos: no evolutivas y evolutivas o progresivas<sup>(1)</sup>. En esta publicación se comentan, si bien de manera desigual, las principales entidades.

## ATAXIAS CONGÉNITAS NO EVOLUTIVAS

### Autosómicas recesivas

#### *Síndrome de Joubert*

Es una de las malformaciones cerebelosas más características<sup>(2)</sup>, de transmisión autosómica recesiva y, aunque se desconoce su base molecular<sup>(3,4)</sup>, se ha identificado un locus en 9q34.3<sup>(5)</sup>. Se caracteriza por agenesia de vermis cerebeloso, hipotonía, retraso psicomotor –se han descrito casos sin retraso<sup>(6)</sup>–, y al menos una de las dos siguientes anomalías adicionales: episodios de hiperventilación o movimientos anormales de los ojos<sup>(3)</sup>. Asimismo, si bien no son manifestaciones características, puede asociar: hidrocefalia, patología del cuerpo caloso, encefalomielomeningocele, polidactilia, quistes de riñón, discinesias buco-linguales, ptosis, cardiopatía, convulsiones<sup>(7)</sup>. En nuestro país, después de la descripción inicial<sup>(8)</sup>, se han realizado diversas aportaciones<sup>(9,10)</sup>.

Es posible efectuar el diagnóstico con la ecografía<sup>(11)</sup>, incluso en época prenatal<sup>(12)</sup>, si bien la tomografía computarizada (TC) y la resonancia nuclear magnética (RM) proporcionan imágenes más demostrativas. Los hallazgos radiológicos más característicos son el alargamiento y el estrechamiento de la unión pontomesencefálica, engrosamiento de los pedúnculos cerebelosos superiores, fosa interpeduncular profunda (estos tres hallazgos son los componentes del llamado “signo de la muela”, para algunos patognómico de este síndrome)<sup>(13-15)</sup>, hipoplasia del vermis y fusión incompleta de la región media del vermis, que da lugar a una fisura sagital superior, y, según la intensidad de las manifestaciones, se distingue una disgenesia ligera, moderada o severa. Se han descrito casos que asociaban alteraciones electrocardiográficas<sup>(16)</sup> y otros en pacientes con infección prenatal por citomegalovirus<sup>(17)</sup>.

El pronóstico es malo pero se han comunicado pacientes con evolución favorable, lo que hace pensar que este síndrome es muy heterogéneo tanto desde el punto de vista clínico como genético<sup>(18)</sup>.

#### *Síndrome de Norman*

Junto a la ataxia, las manifestaciones de esta entidad incluyen: microcefalia, retraso mental, convulsiones, espasticidad y movimientos atetósicos, con o sin ceguera; el gen se localiza en 11q. El cuadro no es similar en todos los pacientes<sup>(19)</sup> y se ha descrito asociado con el síndrome de carbohidratos deficientes en glicoproteínas<sup>(20)</sup>.

#### *Síndrome de desequilibrio*

Se inicia durante los primeros años de vida con hipotonía, ausencia del sentido del equilibrio, pobre defensa ante las caídas, retraso mental, conducta autista. En el 25% de los casos se evidencian anomalías vermianas.

#### *Síndrome de Gillespie*

Asocia, junto a la ataxia congénita, aniridia parcial, retraso mental e hipoplasia de vermis.

#### *Síndrome de Hoyeraal Hreidarsson*

La ataxia congénita se acompaña de pancitopenia progresiva (que conduce al fallecimiento aunque se realice trasplante de médula ósea), microcefalia, inmunodeficiencia e hipoplasia cerebelosa.

#### *Síndrome de Pollit o Tay*

Se incluye dentro de las neuroictiosis, mostrando los pacientes una ataxia congénita con ictiosis, pili torti, retraso mental, cataratas, microcefalia, enanismo, otosclerosis, calcificaciones de los ganglios basales. El gen se ha localizado en 19q.

#### *Ataxia congénita tipo Cayman*

El gen se ha localizado en 19p. Cursa con ataxia congénita junto a nistagmus y retraso mental.

### Autosómicas dominantes

#### *Síndrome de aplasia cerebelosa vermiana*

Asocia retraso motor, marcha inestable, nistagmus, dismetría, sin retraso mental.

#### *Síndrome de ataxia cerebelosa congénita, espasticidad y miosis congénita*

Cursa con las manifestaciones referidas, junto a espasticidad y signo de Babinski.

## Ataxias ligadas al cromosoma X

### *Síndrome de ataxia cerebelosa congénita con oftalmoplejia externa*

Su gen se ubica en Xq. Se manifiesta por una ataxia congénita con retraso motor, disartria, oftalmoplejía externa, sin retraso mental.

### *Síndrome de Paine*

Los pacientes presentan, junto a la ataxia, microcefalia, retraso mental y diplejía espástica.

### *Síndrome de ataxia congénita y anemia sideroblástica*

Se evidencia por una ataxia con la citada anemia y una inmunodeficiencia.

## ATAXIAS PROGRESIVAS O DEGENERATIVAS

### Autosómicas recesivas

#### *Ataxia de Friedreich*

La ataxia de Friedreich es la más frecuente de las ataxias hereditarias y afecta a 1/50.000 en la población general<sup>(21-23)</sup>, con una frecuencia de portadores de 1/90. Se transmite con carácter autosómico recesivo por lo que se afectan pacientes de ambos sexos, aunque, asimismo, se han descrito casos con herencia aparentemente dominante<sup>(24)</sup> en los que suele observarse una importante variación del fenotipo entre los miembros afectados y se piensa que la base genética de estas formas es el apareamiento homocigoto-heterocigoto<sup>(25)</sup>.

El gen (X25) se localiza en 9q13<sup>(26)</sup> y codifica una proteína (frataxina) de 210 aminoácidos que se ubica en la membrana mitocondrial interna y cuya función no está perfectamente definida<sup>(27)</sup>; puesto que un análogo de la frataxina es un transporte mitocondrial de hierro<sup>(28)</sup>, podría ser que la frataxina regule el flujo de hierro a las mitocondrias<sup>(29,30)</sup> y que su deficiencia produzca radicales libres tóxicos que dañarían las mitocondrias, ocasionando la muerte celular<sup>(31)</sup>, con lo que la ataxia de Friedreich sería una enfermedad mitocondrial. ¡La más frecuente!<sup>(32)</sup>. Por otra parte, en los pacientes con ataxia de Friedreich puede demostrarse una alteración del metabolismo oxidativo y se ha referido que pre-

sentan concentraciones elevadas en orina de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8Oh2'dG)<sup>(33)</sup>, un marcador del daño oxidativo del DNA<sup>(34)</sup>; asimismo, se encuentran niveles elevados en plasma de malondialdehído (MDA), un producto de la peroxidación lipídica<sup>(35)</sup>.

La mayoría (90%) de los pacientes son homocigotos para una expansión inestable del trinucleótido GAA en el primer intrón de X25. Los cromosomas normales contienen 7-22 unidades de GAA mientras que en la ataxia de Friedreich portan de 200 a más de 900 repeticiones<sup>(27)</sup>. Inicialmente se describieron 5 mutaciones puntuales del gen de la frataxina<sup>(36)</sup> y, con posterioridad, se han añadido otras<sup>(37)</sup> como la que origina un cuadro de comienzo precoz con marcha espástica y progresión lenta, sin disartria, conservando los reflejos tendinosos y con discreta -o ausencia- ataxia cerebelosa, mostrando una mayor incidencia de palidez óptica los heterocigotos que los homocigotos<sup>(38)</sup>. Existe una correlación entre el tamaño de la expansión, la edad del comienzo de la enfermedad y la intensidad de la neuropatía<sup>(39)</sup>; los pacientes con expansiones pequeñas tienen una forma clínica de ataxia de Friedreich de comienzo tardío<sup>(40)</sup> con reflejos conservados y progresión lenta de la enfermedad, lo que lleva a confinarles en una silla de ruedas en edades muy tardías<sup>(41)</sup>.

Para el diagnóstico de esta enfermedad son útiles los criterios de Harding<sup>(21)</sup> (Tabla I).

Desde el punto de vista clínico se caracteriza<sup>(42)</sup> por una ataxia progresiva con inicio antes de los 20 años (entre los 5-15 años), ausencia de reflejos en las extremidades inferiores, disartria, debilidad de los miembros, disminución de la sensibilidad vibratoria, junto con signos piramidales -Babinski-<sup>(21)</sup>; después de cinco o más años existe de manera constante una debilidad piramidal de las piernas que puede llegar hasta la parálisis<sup>(32)</sup>.

La mayoría de los pacientes tienen signos eléctricos (anomalías del electrocardiograma -ECG-, con inversión de la onda T) o ecocardiográficos de cardiomiopatía, con hipertrofia ventricular concéntrica, aunque las manifestaciones clínicas de enfermedad cardíaca son poco frecuentes y la insuficiencia cardíaca es una posibilidad tardía; no obstante, la revisión cardiológica es obligada ya que las arritmias son una de las causas más frecuentes de fallecimiento prematuro. La RM muestra, de manera constante, atrofia de la médula espinal, pero los estudios intracraneales son más

TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ATAXIA DE FRIEDREICH<sup>(4)</sup>

Necesarios
Inicio antes de los 25 años
Ataxia progresiva
Cuadro axonal en la neurofisiología
Disartria (tras cinco años del inicio)
Adicionales (presentes en más del 66%)
Escoliosis
Debilidad piramidal en extremidades inferiores
Ausencia de reflejos en los brazos
Pérdida de la sensibilidad de las fibras largas
Anomalías en el electrocardiograma
Otros (menos del 50%)
Nistagmus
Atrofia óptica
Sordera
Amiotrofia distal
Pie cavo
Diabetes

variados, con tendencia a atrofia del cerebelo y del tronco y dilatación del cuarto ventrículo<sup>(42)</sup>; la RM en secuencia eco multigradiente muestra un aumento de las tasas de hierro en el núcleo dentado, en comparación con los controles<sup>(43)</sup>. Los pacientes muestran enlentecimiento mental y motor que se relaciona con la afectación cerebelosa ya que existe una correlación entre los componentes mental y motor de los tiempos de reacción y el grado de atrofia del cerebelo<sup>(44)</sup>.

En 2/3 de los casos se encuentran deformidades esqueléticas (escoliosis y deformidades de los pies en especial pie cavo –pero también pie plano y equinovaro–)<sup>(45)</sup>. Puede encontrarse una amiotrofia de la parte distal de las piernas y, más rara vez, de las manos. Otras manifestaciones clínicas incluyen atrofia óptica (25%), sordera (menos del 10%) y diabetes (presente en el 10%).

La velocidad de conducción nerviosa revela una neuropatía de predominio sensitivo con ausencia de potenciales de acción sensitivos<sup>(46-48)</sup>. Esto diferencia la ataxia de Friedreich de la variante de neuropatía hereditaria sensitivo-motora tipo 1 de Roussy-Levy, que era considerada como

una forma frustrada de ataxia de Friedreich que origina una ataxia sensitiva con ausencia de reflejos tendinosos.

La enfermedad es de curso progresivo y el paciente queda imposibilitado para andar a los 10-15 años del comienzo.

#### *Ataxia espástica recesiva tipo Charlevoix-Saguenay*

Esta entidad, así denominada por las poblaciones canadienses en las que está presente<sup>(49)</sup>, cursa con retraso en el inicio de la marcha, ataxia, espasticidad, retraso psíquico, atrofia de la mitad superior del cerebelo y presentación de fibras de mielina en la retina. Aunque la mayoría de los pacientes son de origen francés, también se ha descrito en nuestro país<sup>(50)</sup>.

#### *Ataxia con deficiencia en vitamina E*

Su cuadro clínico es prácticamente indistinguible de la ataxia de Friedreich, con mejoría de las manifestaciones neurológicas tras tratamiento con vitamina E. El gen se localiza en 8q13.

#### *Síndrome de Cockayne*

Se manifiesta con ataxia progresiva, sensibilidad a la luz, retraso mental, talla baja, progeria, neuropatía, atrofia óptica, retinopatía, y puede asociar calcificaciones intracraneales y leucodistrofia.

#### *Síndrome de Marinesco-Sjögren*

Junto a la ataxia progresiva cursa con cataratas, hipoprecimiento, retraso mental leve, atrofia de vermis y miopatía.

#### *Síndrome de Berh*

La ataxia progresiva se acompaña de atrofia óptica, piramidismo, pies cavos, retraso mental, con afectación de la sensibilidad profunda.

#### *Ataxia telangiectasia (síndrome de Louis-Barr)*

Se trata de una afección determinada genéticamente, cuyo gen se localiza en 11 q 22-23<sup>(51)</sup>, que se presenta en 1/40.000 recién nacidos, con afectación de los dos sexos.

Es una enfermedad multisistémica que cursa con alteraciones neurológicas entre las que la ataxia –de inicio precoz– es la más destacada. Se asocian manifestaciones extrapiramidales, coreoatetósicas y atetósicas, con movimientos oculares anómalos; un tercio de los pacientes cursan con retraso mental.

A partir de los 2 años de edad –a veces más tarde– se evidencian telangiectasias que afectan a la conjuntiva y en ocasiones (en menos de la mitad de los pacientes) a la piel en párpados, raíz nasal o pabellones auriculares. Otras manifestaciones incluyen la facilidad para la aparición de tumores, en especial linfomas y leucemias.

Los estudios de laboratorio muestran una ausencia –o disminución– de IgA, con posibles modificaciones de otras inmunoglobulinas y, además, existe una alteración de la inmunidad celular; la consecuencia de estas alteraciones es una elevada frecuencia de infecciones, sobre todo respiratorias, que, en ocasiones, son responsables del fallecimiento. Los estudios neurorradiológicos muestran una atrofia cerebelosa, con dilatación del cuarto ventrículo, atrofia que es progresiva.

La enfermedad evoluciona con un curso lentamente progresivo y la mayoría de los pacientes son incapaces de deambular a los 10-15 años.

El tratamiento es sintomático, con administración periódica de inmunoglobulinas.

### Autosómicas dominantes

#### *Ataxias espinocerebelosas (AEC)*

Las AEC autosómicas dominantes constituyen un grupo de situaciones que inicialmente fueron clasificadas según la clínica<sup>(52)</sup>. Los avances de la biología molecular permitieron un mejor conocimiento y una más exacta clasificación de estas situaciones, permitiendo la inclusión de nuevas variantes: AEC1 (gen en 6p22), AEC2 (gen en 12q23), AEC3 (enfermedad de Machado-Joseph) (gen en 14q32), AEC4 (gen en 16q24), AEC5 (gen en 11p11), AEC6 (gen en 19p13), AEC7<sup>(53-56)</sup> (gen en 3p12-13p21.1), a las que se van agregando nuevas formas, como la AEC-16 ligada a 8q22.1-24.1<sup>(57)</sup>, AEC-25 (ataxia espino-cerebelosa con neuropatía sensorial) con locus en 2p15-p21<sup>(58)</sup>.

Una clasificación simplificada agrupa estas ataxias en cuatro grupos. El tipo I incluye formas de ataxia con atrofia óptica, oftalmoplejía, demencia y signos extrapiramidales (AEC 1, AEC 2, AEC 3, AEC 8). Al tipo II pertenecen las variantes con degeneración retiniana, oftalmoplejía con o sin signos piramidales (AEC 7). El tipo III se corresponde con la ataxia autosómica dominante pura (AEC 6) y el tipo IV incluye la ataxia cerebelosa dominante con temblor esencial y la ataxia autosómica dominante periódica.

Estas ataxias se originan por una expansión repetitiva de un triplete CAG –salvo para AEC4 y AEC5, cuyas mutaciones no han sido identificadas, y para la AEC 8 en la que el triplete que se expande es CTG y no CAG<sup>(59)</sup>; otros trastornos relacionados con expansiones de un triplete CAG incluyen la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular espinal bulbar (Kennedy) y la atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana.

Son situaciones que tienen un comienzo en la edad adulta y cursan con trastornos del equilibrio en relación con una disfunción del cerebelo, ganglios basales, estructuras oculomotoras y nervios periféricos; algunos pacientes tienen riesgo de presentar una afectación cognitiva, con disfunción de los sistemas frontal - subcortical<sup>(60)</sup>.

El gen responsable de la AEC2 ha sido identificado<sup>(61)</sup> y su producto es la proteína ataxina-2, compuesta de 1.312 aminoácidos, de función no bien conocida y cuyo nivel aumenta con la edad en las células de Purkinje<sup>(62)</sup>; se localiza en 12q23-24.1<sup>(63,64)</sup>. Es posible el diagnóstico prenatal, que debe hacerse en los descendientes con riesgo<sup>(65)</sup>. Entre sus manifestaciones clínicas destacan la marcha cerebelosa y ataxia, disartria e hiporreflexia rotuliana. La AEC2 es una causa de una forma de parkinsonismo familiar, que presenta un reducido número de expansiones CAG y es de comienzo en edad avanzada<sup>(66)</sup>. Se ha descrito<sup>(67)</sup> una familia con ataxia cerebelosa autosómica dominante que asocia sordera y narcolepsia y que es distinta de los tipos antes referidos.

La radiología muestra una atrofia, especialmente supratentorial, dilatación del tercer ventrículo, baja señal en ganglios basales y altas señales periventriculares<sup>(68)</sup>.

La AEC7 era conocida como tipo II<sup>(69)</sup> y asocia a la ataxia una degeneración retiniana progresiva. Su gen asienta, como ya se ha comentado, en 3p12-13p21.1, y ya ha sido clonado<sup>(70)</sup> y contiene una repetición CAG<sup>(71)</sup>. Estos hallazgos se han confirmado en más recientes estudios<sup>(72)</sup>, con evidencia de una gran variación fenotípica, no sólo entre las diversas familias sino incluso entre pacientes de una misma familia<sup>(73)</sup>.

### Ataxias ligadas a X

Con este tipo de herencia de presentan: el síndrome ARTS (con gen en Xq21), que cursa con ataxia progresiva, junto a tetraplejía flácida, arreflexia y sordera, con labilidad para las infecciones respiratorias altas. Asimismo, se incluye en este apartado la ataxia olivopontocerebelosa con ataxia progresiva lenta, espasticidad y signos de afectación de vías largas.

## Tratamiento

El tratamiento de las ataxias cerebelosas se realiza en la actualidad de manera empírica, sin que exista ninguna terapia realmente eficaz.

Algunos trabajos<sup>(74,75)</sup> han sugerido una relación entre la ataxia y el metabolismo de la serotonina, con posibilidad de que los agonistas serotoninérgicos puedan ser útiles en estos pacientes. El empleo de clorhidrato de buspirona se ha mostrado eficaz en pacientes con ataxia cerebelosa primaria<sup>(76)</sup>, observándose una regresión parcial del cuadro clínico.

## ATAXIAS EPISÓDICAS O INTERMITENTES

La ataxia episódica familiar tipo 1 (AE 1) es un trastorno raro, de herencia autosómica dominante, que cursa con episodios bruscos de ataxia precipitados por movimientos, sobresaltos o emociones, con una duración de segundos a minutos<sup>(77)</sup>, junto con mioquimia continua que puede ser evidente o ser detectable sólo con el electromiograma (EMG). Se relaciona con mutaciones puntuales en el gen de los canales de potasio Kv1.1, localizado en 12p13.

La ataxia episódica familiar tipo 2 (AE 2) se caracteriza por episodios recurrentes de ataxia, de horas de duración, junto con náuseas, vómitos y cefalea, pero sin miquimia, y con frecuencia desarrollan una atrofia cerebelosa, en especial de vermis<sup>(78,79)</sup>. Se han descrito mutaciones en el gen CACNL1A4 relacionado con los canales del calcio en 19p13<sup>(80,81)</sup>, gen relacionado, asimismo, con la migraña hemipléjica familiar<sup>(82)</sup>. La resonancia espectroscópica con P31 muestra una disminución de los fosfatos de alta energía y un aumento del pH en el cerebro<sup>(83)</sup> y cerebelo, con buena respuesta al tratamiento con acetazolamida<sup>(84)</sup>.

Se ha referido un aumento de epilepsia en familiares de pacientes con AE 1 en comparación con los controles<sup>(85)</sup>, lo que hace sugerir que en las familias de AE 1 la epilepsia (parcial) puede ser originada por disfunción de los canales de potasio.

En algunos trastornos metabólicos, bien en relación con alteraciones de los aminoácidos como la enfermedad de Harnup o la leucinosis, o en enfermedades mitocondriales, pueden presentarse episodios de ataxia intermitente en periodos de descompensación de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggieri VL, Arberas CL. Ataxias hereditarias. *Rev Neurol* 2000; 31: 288-96.
2. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis: a syndrome of episodic hypernea, abnormal eye movements, ataxia an retardation. *Neurology* 1969; 19: 813-25.
3. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992; 43: 726-31.
4. Pellegrino J, Lensch M, Muenke M, Chance P. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 59-62.
5. Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, Rueschendorf F, Nur-E-Kamal M, Reis A, et al. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1666-71.
6. Vaquerizo Madrid J, Galán Gómez E, Hernández Rastrollo R, Cardesa García JJ. Síndrome de Joubert sin retraso mental. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 455-6.
7. Barreirinho S, Teixeira J, Moreira N, Bastos C, Gonçalves S, Barbot C. Síndrome de Joubert: revisión de 12 casos. *Rev Neurol* 2001; 32: 812-7.
8. Santolaya JM, Pascual Castroviejo I. Defectos vermianos, retraso mental, movimientos anormales y alteraciones del ritmo respiratorio. *Rev Neurol* 1974; 2: 15-24.
9. Aparicio Meix JM, Pascual Castroviejo I. Síndrome de Joubert: estudio de un nuevo caso y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 625-32.
10. Lloret Sempere T, Soriano Serrano M. Síndrome de Joubert: estudio de un nuevo caso y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 1982; 17: 310-6.
11. López Píson J, Campistol Plana J, Cusí Sánchez V, Lizarraga Vidaurreta I, Vidal Krauel J. Síndrome de Joubert: diagnóstico ecográfico. Estudio anatomopatológico. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 570-2.
12. Torrents M, Alegre M. Diagnóstico prenatal de un síndrome de Joubert. *Ultrasonidos* 1984; 3: 175-6.
13. Maria B, Hoang K, Tusa R, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12: 423-30.
14. Maria B, Quisling RG, Rosainz L, Yachnis AT, Gitten J, Desde D, et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999; 14: 368-76.
15. Quisling R, Barkovic A, Maria B. Magnetig resonance imaging features and classification of central nervous system malformation in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 628-35.
16. Ramos Lizana J, Martínez Bermejo A, García Peñas JJ, Moreno Granada F, Pascual Castroviejo I. Síndrome de Joubert: aportación de un caso con alteraciones electrocardiográficas. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 131-3.
17. González de Dios J, Moya Benavent M, Castaño Iglesias C, Mestre Ricote J, Dura Trave T, Juste Ruiz M. Síndrome de Joubert en un recién nacido con infección connatal por citomegalovirus. *Ann Esp Pediatr* 1994; 40: 305-8.

18. Rivero-Martínez E, Pascual-Castroviejo I. Síndrome de Joubert. Presentación de cuatro casos con evolución favorable. *Rev Neurol* 2002; 35: 918-21.
19. Pascual Castroviejo I, Gutiérrez M, Morales C, González Mediero I, Martínez Bermejo A, Pascual Pascual SI. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum. A study of 14 patients and review of the literature. *Neuropediatrics* 1994; 2: 183-90.
20. Pascual Castroviejo I, Pascual Pascual SI, Quijano S, Matei M. Norman ataxia and carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1 (CDGS1): are they the same disease? *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 6-10.
21. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981; 104: 589-620.
22. Leone M, Brignolio F, Rosso MG, Curtoni ES, Moroni A, Tribolo A, et al. Friedreich's ataxia: a descriptive epidemiological study in an Italian population. *Clin Genet* 1990; 38: 161-9.
23. Winter RM, Harding AE, Baraitser M, Bravery MB. Intrafamilial correlations of Friedreich's ataxia. *Clin Genet* 1981; 20: 419-27.
24. De Silva R, Petty R, Loudon M, Frew C, Cooke A, Davidson R. Molecular genetic diagnosis of Friedreich's ataxia in a pedigree with apparent autosomal dominant spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 117-8.
25. Weed S, Doudney K, Pook M, Chamberlain S, Hutchinson M. A family with pseudodominant Friedreich's ataxia showing marked variation phenotype between affected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 217-9.
26. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A, Wallis J, South S, Nakamura Y, et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988; 334: 248-50.
27. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplex repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423-7.
28. Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L, et al. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* 1997; 276: 1709-12.
29. Campuzano V, Montermini L, Lutz Y, Cova L, Hindelang C, Jiralerspong S, et al. Frataxin is reduced in Friedreich's ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1771-80.
30. Priller J, Scherzer CR, Faber PW, Mc Donald ME, Young AB. Frataxin gene of Friedreich's ataxia is targeted to mitochondria. *Ann Neurol* 1997; 42: 265-9.
31. Wilson RB, Roof DM. Respiratory deficiency due to loss of mitochondrial DNA in yeast lacking the frataxin homologue. *Nat Genet* 1997; 16: 352-7.
32. Wood NW. Diagnosing Friedreich's ataxia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 204-7.
33. Sherer T, Greenamyre JT. A therapeutic target and biomarker in Friedreich's ataxia. *Neurology* 2000; 55: 1600-1.
34. Schulz JB, Dehmer T, Schöls L, Mende H, Hardt C, Vorgerd M, et al. Oxidative stress in patients with Friedreich's ataxia. *Neurology* 2000; 55: 1719-21.
35. Emond M, Lepage G, Vanasse M, Pandolfo M. Increased levels of plasma malodialdehyde in Friedreich ataxia. *Neurology* 2000; 55: 1752-3.
36. Cossée M, Campuzano V, Koutnikova H, Fischbeck K, Mandel JL, Koenig M, et al. Frataxin fracas. *Nat Genet* 1997; 15: 337-8.
37. De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, Tammaro A, Monticelli A, Pianese L, et al. Atypical Friedreich ataxia phenotype associated with a novel missense mutation in the X 25 gene. *Neurology* 2000; 54: 496-9.
38. Cossée M, Dürr A, Smitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P, et al. Friedreich's ataxia point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol* 1999; 45: 200-6.
39. Santoro L, De Michele G, Perretti A, Crisci C, Cocozzas S. Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 93-6.
40. De Michele G, Filla A, Barbieri F, Perretti A, Santoro L, Trombetta L, et al. Late onset recessive ataxia with Friedreich's disease phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1398-401.
41. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Perretti A, Santoro L, Barbieri F, D'Arienzo G, et al. Clinical and genetic heterogeneity in early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 667-70.
42. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, et al. Clinical description and roentnologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* 1976; 3: 279-86.
43. Wüllner U, Klockgether T, Petersen D, Naegel T, Dichgans J. Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. *Neurology* 1993; 43: 318-25.
44. Waldvogel D, Van Gelderen P, Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 1999; 46: 123-5.
45. Wollmann T, Nieto-Barco A, Montón-Álvarez F, Barroso-Ribal J. Ataxia de Friedreich: análisis de parámetros de resonancia magnética y correlatos con el enlentecimiento cognitivo y motor. *Rev Neurol* 2004; 38: 217-22.
46. Dürr A, Cossée M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1169-75.
47. Hughes JT, Brownwill B, Hewer RL. The peripheral sensory pathway in Friedreich's ataxia. *Brain* 1968; 91: 803-18.
48. McLeod JG. An electrophysiological study of the peripheral nerves in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 1971; 12: 333-49.
49. Caruso G, Santoro L, Perretti A, Serlenga L, Crisci C, Ragno M, et al. Friedreich's ataxia: electrophysiological and histological findings. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 26-40.
50. Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Can J Neurol Sci* 1978; 5: 61-9.
51. Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, et al. Localization of an ataxia telangiectasia gene to chromosome 11 q 22-23. *Nature* 1988; 336: 577-80.

52. Pascual Castroviejo I, Pascual Pascual SI, Viaño J, Martínez V. Ataxia espástica recesiva tipo Charlevoix-Saguenay. Presentación de un caso español. *Rev Neurol* 2000; 31: 36-8.
53. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendents of "the Drew family of Walworth". *Brain* 1982; 105: 1-28.
54. Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, LeGuern E, David G, et al. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet* 1995; 10: 84-8.
55. Gouw LG, Kaplan CD, Haines JH, Digre KB, Rutledge SL, Matilla A, et al. Retinal degeneration characterizes a spinocerebellar ataxia mapping to chromosome 3p. *Nat Genet* 1995; 10: 89-93.
56. Holmberg M, Johansson J, Forsgren L, Heijbel J, Sandgren O, Holmgren G. Localization of autosomal dominant cerebellar ataxia associated with retinal degeneration and anticipation to chromosome 3p12-p21.1. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1441-5.
57. Storey E. Dominantly inherited ataxias (part I). *J Clin Neurosci* 1998; 5: 257-64.
58. Miyoshi Y, Yamada T, Tanimura M, Taniwaki T, Arakawa K, Ohya-gi Y, et al. A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA16) linked to chromosome 8q22.1-24.1. *Neurology* 2001; 57: 96-100.
59. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S, Azzedine H, Ravaux L, Bolonad A, et al. Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. *Ann Neurol* 2004; 55: 97-104.
60. Mayo-Cabrero D, Sánchez-Migañón MJ, Cantarero S, García-Ruiz Espiga P, Giménez-Pardo A, Trujillo-Tiebas MJ, et al. Ataxia espinocerebelosa tipo 8: presentación de una familia española. *Rev Neurol* 2002; 35: 442-5.
61. Storey E, Forrest SM, Shaw JH, Mitchell P, Mckinley Gardner RJ. Spinocerebellar ataxia type 2. Clinical features of a pedigree displaying prominent frontal-executive dysfunction. *Arch Neurol* 1999; 56: 43-50.
62. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, et al. Cloning the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996; 8: 285-91.
63. Huynh DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst S-M. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 1999; 45: 232-341.
64. Gispert S, Twells R, Orozco G, Brice A, Weber J, Heredero L, et al. Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24.1. *Nat Genet* 1993; 4: 295-9.
65. Paneque HM, Santos FN, Tamayo CHV, Reynaldo AR, Velázquez-Pérez L, Almaguer ML, et al. Ataxia espinocerebelosa tipo 2: aceptación del diagnóstico prenatal en descendientes con riesgo. *Rev Neurol* 2001; 33: 904-8.
66. Lu CS, Wu Chou YH, Kuo PC, Chang HC, Weng YH. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol* 2004; 61: 235-38.
67. Melberg A, Hetta J, Dahl N, Nennesmo I, Bengtsson M, Wibon R, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy. *J Neurol Sci* 1995; 134: 119-29.
68. Melberg A, Dahl N, Hetta J, Valind S, Nennesmo I, Lundberg PO, et al. Neuroimaging study in autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness, and narcolepsy. *Neurology* 1999; 53: 2190-2.
69. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993; 61: 1-14.
70. David G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Yvert G, Cancel G, et al. Cloning of SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 1997; 17: 65-70.
71. Lindblad K, Savontaus ML, Stevanin G, et al. An expanded CAG repeat sequence in spinocerebellar ataxia type 7. *Genome Res* 1996; 965-71.
72. Castañeda MA, Ávalos C, Jerí FR. Investigación clínica y genética de una familia peruana afectada por ataxia espinocerebelosa tipo 7. *Rev Neurol* 2000; 31: 923-8.
73. Gu W, Wang Y, Liu X, Zhou B, Zhou Y, Wang G. Molecular and clinical study of spinocerebellar ataxia type 7 in Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000; 57: 1513-8.
74. Trouillas P. The serotonergic cerebellar system and its possible involvement in cerebellar ataxia. *Can J Neurol Sci* 1993; (suppl 3S): 578-S 582.
75. Trouillas P. The serotonergic hypothesis of cerebellar ataxia and its pharmacological consequences. En: Trouillas P, Fuxe K, eds. *New York: Raven Press; 1993. p. 323-4.*
76. Andrade-Filho AS, Passos-Almeida J, Andrade-Souza VM, Sena-Pereira LR. Clorhidrato de buspirona en el tratamiento de la ataxia cerebelosa. *Rev Neurol* 2002; 35: 301-5.
77. Van Dyke DH, Griggs RC, Murphy MJ, Golstein MN. Hereditary miokymia and periodic ataxia. *J Neurol Sci* 1975; 25: 109-18.
78. Gancher ST, Nutt JG. Autosomal dominant episodic ataxia: a heterogeneous syndrome. *Mov Disord* 1986; 1: 239-53.
79. Vighetto A, Froment JC, Trillet M, Aimard G. Magnetic resonance imaging in familial paroxysmal ataxia. *Arch Neurol* 1988; 45: 547-9.
80. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutation in the Ca channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.
81. Calandriello L, Veneziano L, Francia A, Sabbadini G, Colonnese C, Mantuano E, et al. Acetazolamide responsive episodic ataxia in an Italian family refines gene mapping on chromosome 19p13. *Brain* 1997; 120: 805-12.
82. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, et al. Recurrence of the T666M hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 89-98.
83. Sappey-Marinié D, Vighetto A, Peyron R, Brousolle E, Bonmartin E. Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy in episodic ataxia type 2. *Ann Neurol* 1999; 46: 256-9.
84. Bain PG, O'Brien MD, Keevil SF, Porter DA. Familial periodic cerebellar ataxia: a problem of cerebellar intracellular pH homeostasis. *Ann Neurol* 1992; 31: 147-54.
85. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (kv 1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999; 122: 817-25.