

REVISIÓN

Claves para afrontar el reto diagnóstico de las heredoataxias recesivas



M. Arias

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela, España

Recibido el 21 de marzo de 2016; aceptado el 9 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Ataxias recesivas;
Ataxia de Friedreich;
Ataxia telangiectasia;
Enfermedad de Refsum;
Enfermedad de Wilson;
Enfermedad de Niemann-Pick-tipo C

Resumen

Introducción: Las ataxias espinocerebelosas de herencia recesiva constituyen un amplio grupo de enfermedades del cerebelo y/o de sus conexiones; en muchos casos también se afectan otras partes del sistema nervioso. Asimismo, y con cierta frecuencia, se acompañan de diversas manifestaciones sistémicas (cardiopatía, alteraciones cutáneas, endocrinopatías, malformaciones esqueléticas).

Desarrollo: En este trabajo se revisan los conocimientos actuales sobre las principales ataxias recesivas de curso progresivo, con el fin de establecer unas claves que faciliten su complejo diagnóstico.

Conclusiones: Una cuidadosa evaluación clínica (síndrome espinocerebeloso puro o plus con o sin manifestaciones sistémicas), acompañada de la determinación de ciertos marcadores de laboratorio (vitamina E, acantocitosis, alfa-fetoproteína, ácido láctico, albúmina, colesterol, ácido fitánico, coenzima-Q10, CK, colestanol, quitotriosidasa, cobre, ceruloplasmina), la valoración de los datos del estudio electroneuromiográfico (ausencia o presencia de neuropatía y tipo de la misma) y los hallazgos del estudio de resonancia magnética (ausencia o presencia de atrofia cerebelosa, ausencia o presencia de alteraciones de la intensidad de señal y localizaciones de las mismas), ayudarán al clínico a establecer unas determinadas sospechas diagnósticas, que siempre procurará confirmar con la detección de la mutación genética causal. El hallazgo de la mutación es decisivo para establecer el pronóstico y consejo genético, además permitirá indicar un tratamiento eficaz en determinadas entidades (abetalipoproteinemia, ataxia por déficit de vitamina E, enfermedad de Refsum, xantomatosis cerebrotendinosa, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Wilson). Sin diagnóstico genético no será posible realizar investigación básica ni tampoco poner en marcha ensayos terapéuticos.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: manuel.arias@usc.es

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.006>

0213-4853/© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Recessive ataxia;
Friedreich ataxia;
Ataxia-telangiectasia;
Refsum disease;
Wilson disease;
Niemann-Pick disease
type C

Keys to overcoming the challenge of diagnosing autosomal recessive spinocerebellar ataxia**Abstract**

Introduction: Autosomal recessive spinocerebellar ataxia refers to a large group of diseases affecting the cerebellum and/or its connections, although they may also involve other regions of the nervous system. These diseases are accompanied by a wide range of systemic manifestations (cardiopathies, endocrinopathies, skeletal deformities, and skin abnormalities).

Development: This study reviews current knowledge of the most common forms of autosomal recessive spinocerebellar ataxia in order to provide tips that may facilitate diagnosis.

Conclusions: A thorough assessment of clinical phenotype (pure cerebellar or cerebellar-plus syndrome, with or without systemic manifestations), laboratory tests (vitamin E, acanthocytosis, albumin, cholesterol, phytanic acid, lactic acid, creatine kinase, cholestanol, coenzyme Q10, alpha-fetoprotein, copper, ceruloplasmin, chitotriosidase), nerve conduction studies (presence and type of neuropathy), and an magnetic resonance imaging study (presence of cerebellar atrophy, presence and location of signal alterations) may help establish a suspected diagnosis, which should be confirmed by detecting the underlying genetic mutation. A positive genetic test result is necessary to determine prognosis and provide adequate genetic counselling, and will also permit appropriate treatment of some entities (abetalipoproteinaemia, ataxia with vitamin E deficiency, Refsum disease, cerebrotendinous xanthomatosis, Niemann-Pick disease type C, Wilson disease). Without a genetic diagnosis, conducting basic research and therapeutic trials will not be possible.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Trastorno del equilibrio y falta de coordinación motora son 2 acepciones principales de la palabra ataxia (en griego significa falta de orden). Este término fue empleado por vez primera, en 1864, por Duchenne de Boulogne¹, quien denominó «ataxia locomotriz» al trastorno de la marcha producido por la *tabes dorsalis*. No obstante, ya un año antes Nikolaus Friedreich² había descrito la enfermedad que lleva su nombre, y que constituye la variedad más frecuente de heredoataxia recesiva. A finales del siglo XIX, Pierre Marie separó la ataxia de Friedreich (AF) de las ataxias de herencia dominante.

Las ataxias degenerativas producen una alteración progresiva de la función motora, derivada de la afectación del cerebelo y/o de sus conexiones principales (corteza cerebral, cordones posteriores y haces espinocerebelosos, núcleos vestibulares, núcleo rojo, núcleos pontinos y oliva bulbar inferior)³. Además de los síntomas de desequilibrio (ataxia de línea media), descoordinación de extremidades (dismetria/disdiacinesia), disartria, oscilopsia y nistagmo, los pacientes con ataxia pueden presentar retraso mental y deterioro cognitivo, epilepsia, piramidismo, movimientos anormales, alteraciones visuales, hipoacusia, enfermedad de motoneurona inferior, neuropatía periférica y miopatía. El cerebelo está también implicado en funciones ejecutivas, procesado de las emociones y del lenguaje, que pueden alterarse en las heredoataxias⁴⁻⁶.

En este trabajo, basado en una búsqueda bibliográfica realizada en PUBMED, OMIN, Gene-Reviews, y con la aportación de datos e iconografía de casos personales,

pretendemos establecer una sistematización en el diagnóstico de las ataxias degenerativas progresivas de herencia recesiva (se excluyen las ataxias congénitas como los síndromes de Joubert, Norman, Gillespie, Pollit, etc.), con especial énfasis en las más frecuentes y en aquellas en la que se dispone de terapéutica eficaz.

Desarrollo**El paciente que consulta por ataxia**

Mediante la historia clínica se perfilará el comienzo de la ataxia, el tiempo y perfil evolutivo (estática, progresiva o intermitente), el tipo de síndrome espinocerebeloso (de línea media, apendicular o mixto) y la existencia o no de afectación de otros sistemas (síndrome cerebeloso puro o plus), además de los antecedentes personales (tóxicos, fármacos, enfermedades carenciales, endocrinopatías, infecciones, neoplasias, padecimientos autoinmunes, prionopatías)⁷, y la historia familiar con el tipo de herencia que muestra (dominante, recesiva, ligada a X, mitocondrial matrilineal) si fuese positiva. El acrónimo SCA (Spino Cerebellar Ataxia) se utiliza para denominar a las heredoataxias progresivas de herencia dominante. Por otra parte, ARCA (Autosomal Recessive Ataxia) designa las ataxias de herencia recesiva en las que predomina la atrofia cerebelosa. Las escalas clínicas *scale for the assessment and rating of ataxia* (SARA)⁸ e *international cooperative ataxia rating scale* (ICARS)⁹ son útiles para el control evolutivo, y

las escalas de calidad de vida, como la EQ-5D, para valorar las repercusiones de la enfermedad en la salud.

Los fallos o retrasos en el diagnóstico de las ataxias se producen por diversas causas y situaciones: el enfermo niega o minimiza sus síntomas; el desequilibrio es achacado a trastorno emocional o a estrés; los pacientes son remitidos a otros especialistas como traumatólogos, reumatólogos, oftalmólogos y otorrinolaringólogos; tras una consulta inicial de un caso incipiente no se producen nuevas reevaluaciones¹⁰.

En un paciente que consulta por ataxia, el número de estudios a realizar para llegar al diagnóstico puede ser muy amplio y dependerá de la hipótesis diagnóstica planteada después de realizada la historia clínica. En la [tabla 1](#) se detalla toda la batería de técnicas complementarias, que deberán utilizarse selectivamente en cada caso.

Características generales de las ataxias recesivas

Las ataxias recesivas suelen comenzar antes de los 30 años, aunque hay casos de inicio neonatal y otros tardíos; a menudo, su progresión es más rápida que la de las dominantes. Su cuadro clínico puede ser un síndrome cerebeloso puro, pero lo más habitual es que, al lado de la clínica de disfunción cerebelosa, el paciente presente manifestaciones derivadas de la afectación de otros sistemas tales como retraso mental, deterioro cognitivo, epilepsia, trastornos del movimiento (disonía, corea, parkinsonismo, temblor), piramidalismo, trastornos oculomotores (apraxia oculomotora, parálisis supranuclear de la mirada vertical), neuropatía periférica, afectación retiniana e hipoacusia. También es importante considerar la afectación de otros órganos (miocardiopatía, diabetes, hepatoesplenomegalia, afectación músculo-esquelética)¹⁰⁻¹⁵.

La AF es la más frecuente de las ataxias recesivas, seguida de la ataxia telangiectasia (AT), la ataxia con apraxia oculomotora tipo 1 (AOA1) y la ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)^{15,16}. Algunos tipos de ataxias recesivas tienen marcadores bioquímicos. Los estudios de neuroimagen, fundamentalmente la resonancia magnética (RM), pueden aportar datos claves para el diagnóstico de algunas ataxias recesivas, tal como se expondrá en el apartado de descripción particular. El estudio electrofisiológico de los nervios periféricos es muy útil para descartar o confirmar la presencia de neuropatía y el tipo de la misma (motora, sensitiva, axonal, desmielinizante, mixta).

En un grupo de ataxias recesivas causadas por defectos metabólicos (abetalipoproteinemia [ABLP], ataxia por déficit de vitamina E [ADVE], enfermedad de Refsum, xantomatosis cerebrotendinosa [XC], enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Wilson, y ARCAII) se dispone de tratamientos con capacidad de modificar su curso¹⁷; este tipo de ataxias deben siempre tenerse en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial¹⁰. Otros trastornos metabólicos, como la deficiencia de biotinidasa, los trastornos del ciclo de la urea, la enfermedad de Hartnup, la deficiencia de alfa-metil-CoA-racemasa y la deficiencia de gamma-glutamyl-cisteína-sintetasa también pueden producir cuadros multisistémicos, entre los que se incluyen ataxias tempranas.

Tabla 1 Pruebas que puede ser necesario realizar en un paciente con ataxia progresiva de origen no aclarado

Neuroimagen
<i>RM cerebral y medular</i>
<i>TAC toracoabdominal</i>
<i>PET</i>
<i>DAT-scan</i>
<i>Tomografía de coherencia óptica</i>
Estudios neurofisiológicos
<i>Electromiograma</i>
<i>Potenciales evocados visuales, auditivos, somatosensoriales y motores</i>
<i>Reflejo del parpadeo</i>
<i>Audiometría y electronistagmografía</i>
<i>Electroencefalograma</i>
Estudios de laboratorio
<i>A) Sangre/suero/orina: hemograma, frotis (acantocitos), VSG, bioquímica, proteinograma, lipidograma, lactato, piruvato, alfa-fetoproteína, ECA, CK, TSH, ácido fitánico, colestanol, quitotriosidasa, vitamina E, vitamina B12, ácido fólico, TSH, amonio, ceruloplasmina, cobre, plomo, cinc. Panel inmunológico (incluir antitiroideos, antigliadina). Panel de síndrome paraneoplásico. Estudios microbiológicos (Lúes, Lyme, virus hepatotropos, VIH, HTLV). Ácidos grasos de cadena larga. Co-Q10. Aminoácidos y ácidos orgánicos. Hidrolasas lisosomales (hexosaminidasa incluida)</i>
<i>B) Estudio de LCR: células, proteínas, glucosa, IgG/bandas oligoclonales, antígeno criptocócico, cultivo, PCR para diversos microorganismos</i>
Estudios genéticos
Biopsias (nervio, piel, conjuntiva, intestinal, médula ósea)
<small>CK: creatincinasa; Co-Q10: coenzima Q10; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; HTLV: virus linfotrópico de células T humanas; IgG: inmunoglobulina G; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: proteína C reactiva; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; TSH: hormona estimulante de la tiroides; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.</small>

En la [tabla 2](#) se resumen los datos clínicos, electromiográficos, de laboratorio y RM, de las principales heredoataxias recesivas.

Manifestaciones sistémicas asociadas a las heredoataxias recesivas

El examen oftalmológico puede resultar de gran ayuda para sospechar un determinado tipo de heredoataxia recesiva y estos son algunos hallazgos característicos: telangiectasias esclerales en la AT; cataratas en la XC y en el síndrome de Marinesco-Sjögren; anillo de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson; fibras mielinizadas en examen de fondo de ojo y aumento de espesor de la capa de fibras en el estudio con tomografía de coherencia óptica en la ARSACS; retinitis pigmentosa en la ABLP y ADVE. La presencia de ictiosis es indicativa de enfermedad de Refsum. En más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C se encuentra esplenomegalia y muchos de ellos tienen

Tabla 2 Principales entidades de herencia recesiva y genética conocida que pueden dar lugar a un cuadro de ataxia progresiva

Entidades	Edad de inicio	Síndrome cerebeloso	Manifestaciones sistémicas	Neuropatía	Laboratorio	Resonancia magnética cerebral
AF (FXN: 9q21.11)	10-20, tardía	Complicado	Diabetes. Cardiopatía	Axonal Sensitiva		No atrofia cerebelo
AT (ATM: 11q22.3)	< 10, tardía	Complicado	Telangiectasias > Riesgo de cáncer	Axonal Sensitivomotora	> alfa-fetoproteína Traslocación Cromosómica	Atrofia cerebelosa
ABLP (MTP: 4q23)	< 1	Complicado	Retinitis pigmentosa Esteatorrea y vómitos	Axonal Sensitiva	Acantocitosis < Vit.E < Colesterol	No atrofia cerebelo
ADVE (TTPA: 8q12.3)	2-50	Complicado	Retinitis pigmentosa	Axonal Sensitiva	< Vit. E	No atrofia cerebelo
AOA1 (APTX: 9p21.1)	< 10	Complicado		Axonal Sensitivomotora	< Albúmina	Atrofia de cerebelo
AOA2 (SETX: 9q34.13)	10-20	Complicado		Axonal Sensitivomotora	> Alfa-fetoproteína > Colesterol	Atrofia de cerebelo
AOA3 (PIK3R5: 17p.13.1)	10-15	Complicado		Axonal Sensitivomotora	> Alfa-fetoproteína	Atrofia de cerebelo
AOA4 (PNKP: 19q13.33)	< 10	Complicado		Axonal Sensitivomotora	> Alfa-fetoproteína < Albúmina	Atrofia de cerebelo
ARSACS (SACS: 13q12.12)	1-15	Complicado	Fondo ojo: fibras mielinizadas	Desmielinizante o mixta		Hipointensidad protuberancial (T2) Atrofia vermis Atrofia cerebelosa
ARCA1 (SYNE1: 6q25.2)	> 20	Puro				
ARCA2 (ADCK3: 1q42.13)	< 10	Complicado			< Co-Q10	Atrofia cerebelosa Lesiones stroke-like
ARCA3 (ANO10: 3p22.1-p21.3)	6-45	Puro/ complicado			> Alfa-fetoproteína	Atrofia cerebelosa
ER (PHYH: 10p13)	< 20	Complicado	Retinitis pigmentosa Ictiosis. Cardiopatía	Desmielinizante	> Ácido fitánico > Proteínas en LCR	Hiperseñales en cuerpo calloso y núcleos dentados
XC (CYP27A1: 2q35)	< 20	Complicado	Cataratas Xantomas tendinosos	Axonal Sensitivomotora	> Colestanol	Normal o hiperseñal en núcleo dentado
NPC (NPC1: 18q11.2) (NPC2: 14q24.3)	0-60	Plus	Esplenomegalia Ictericia neonatal prolongada		> Quitotriosida > Esteroles Test filipina pos.	Atrofia cortical, subcortical y de cerebelo (variable)
EW (ATP7B: 13q14.3)		Complicado	Hepatopatía Afectación renal Anillo Kaiser-Fleischer		< Ceruloplasmina < Cu sérico > Cu orina de 24 h	Hiperseñales en T2 variables

Tabla 2 (continuación)

Entidades	Edad de inicio	Síndrome cerebeloso	Manifestaciones sistémicas	Neuropatía	Laboratorio	Resonancia magnética cerebral
SMS (<i>SIL1</i> : 5q31.2)		Complicado	Cataratas congénitas Talla corta Deformidades esqueléticas Enfermedad de motoneurona Demencia. Epilepsia Oftalmoplejía Miopatía		> CK	Atrofia cortical, subcortical y de cerebelo
ETS-GM2 (<i>HEXA</i> : 15q23)	Forma Juvenil/tardía	Complicado		Axonal Sensitiva	< Hexosaminidasa A > Ácido láctico	Atrofia cortical y cerebelosa Hiperintensidades talámicas y de sustancia blanca.
SANDO (<i>POLG</i> : 15q26.1)	20-60	Complicado		Axonal Sensitiva		Atrofia cerebelosa Hiperintensidades talámicas y de sustancia blanca.
MIRAS (<i>POLG1</i> : 15q26) (Mut: W748S y A467T)	5-41	Complicado		Axonal Sensitiva	> Ácido láctico	Atrofia cerebelosa Hiperintensidades talámicas y de sustancia blanca. Atrofia cerebelosa

ABLP: abetalipoproteinemia; ADVE: ataxia por déficit de vitamina E; AF: ataxia de Friedreich; ARCA: ataxia recesiva cerebelosa; AOA: ataxia con apraxia oculomotora; ARSACS: ataxia recesiva de Charlevoix-Saguenay; CK: creatinina; ETS-GM2: enfermedad de Tay Sachs-gangliosidosis M2; EW: enfermedad de Wilson; ER: enfermedad de Refsum; LCR: líquido cefalorraquídeo; MIRAS: ataxia mitocondrial escandinava de herencia recesiva; NPC: enfermedad de Niemann-Pick tipo C; SANDO: síndrome de ataxia, neuropatía, disartria y oftalmoparesia; SMS: síndrome de Marinesco-Sjögren; XC: xantomatosis cerebrotendinosa.

antecedentes de ictericia neonatal prolongada. Los xantomas tendinosos dan nombre a la XC pero pueden estar ausentes. Escoliosis-cardiopatía-diabetes es una tríada que forma parte del espectro clínico de la AF.

Descripción breve de las heredoataxias recesivas más relevantes

Ataxia de Friedreich

La AF está causada por mutaciones en el gen *FXN* (9q21.11), que codifica la síntesis de la frataxina, proteína que interviene en la función mitocondrial activando la fosforilización oxidativa (su falta produce acumulación de hierro mitocondrial y causa estrés oxidativo y muerte celular). En la mayoría de los casos la mutación es una expansión intrónica del triplete GAA en homocigosis¹⁸, alrededor del 2% de los casos se producen por una mutación *missense* en uno de los alelos y una expansión en el otro. La AF es la primera causa de ataxia recesiva en la población caucásica. Su edad de inicio tiene un amplio rango, que puede ir de los 5 a los 25 años, aunque se han descrito casos de inicio tardío (25-39 años) y muy tardío (40 años en adelante)¹⁹⁻²¹. El fenotipo habitual es el de una ataxia cordonal y cerebelosa progresiva (pérdida de células ganglios sensitivos y degeneración de cordones posteriores y tractos espinocerebelosos), con arreflexia, pie cavo, signo de Babinski y escoliosis, que en 10-15 años confina al paciente en silla de ruedas²². Además de la polineuropatía sensitiva axonal, también es frecuente la neuropatía auditiva y óptica. Miocardiopatía hipertrófica y diabetes son manifestaciones sistémicas relevantes. En los casos de inicio tardío y muy tardío el fenotipo puede ser el de una ataxia con cierto grado de paraparesia, con retención de reflejos tendinosos o un cuadro con similitudes a atrofia multisistémica²¹ con atrofia cerebelosa y de tronco en el estudio de RM. El tratamiento con idebenona (derivado de la Co-Q10) puede aminorar el desarrollo de miocardiopatía y la progresión del deterioro neurológico¹⁷.

Ataxia telangiectasia

Está causada por mutaciones en el gen *ATM* (11q22.3)²³, que codifica la síntesis de una proteína cinasa implicada en la reparación del ADN: la cantidad/funcionalidad de dicha proteína condiciona la amplia variabilidad fenotípica de la AT^{24,25}. El comienzo de los síntomas suele ser en la primera infancia, aunque hay casos de inicio mucho más tardío. Suele presentarse con ataxia de línea media que progresa a ataxia pancerebelosa, con notable atrofia del cerebelo, hecho que la diferencia de la AF, al igual que el tipo de neuropatía, que es sensitivomotora axonal. Las telangiectasias esclerales y cutáneas son características de la AT, aunque pueden estar ausentes inicialmente. Es frecuente la apraxia óptica y también la coreoatetosis. Los pacientes presentan grados variables de inmunodeficiencia con riesgo de padecer cáncer (leucemias, linfomas). La elevación sérica del antígeno carcinoembrionario y de la alfa-fetoproteína son marcadores constantes, aunque esta última también está elevada en la AOA2, AOA3, AOA4 y la ARCAIII, entidades relacionadas también con alteraciones en la reparación del ADN²⁶. El hallazgo en el cariotipo de traslocaciones 7:14 y la detección de radiosensibilidad aumentada *in vitro* apoyan el diagnóstico de la AT, que actualmente se basa en

la presencia de mutaciones en el gen *ATM*. La AT carece de tratamiento específico.

Existen otros cuadros denominados *AT-like-disorders*, uno de ellos el AT-LD1 está causado por mutaciones en el gen *MRE11A* (11q21) que cursa con un cuadro parecido y también radiosensibilidad aumentada pero sin telangiectasias ni inmunodeficiencia²⁷.

Abetalipoproteinemia y ataxia por déficit de vitamina E

La ABLP se produce por mutaciones en el gen *MTP* (4q23), que codifica la síntesis de la subunidad mayor de la *microsomal triglyceride transfer protein*, encargada del ensamblaje de la apolipoproteína-B (quilomicrones y proteínas de muy baja densidad²⁸). Suele comenzar en el primer año de vida; su cuadro clínico es parecido al de la AF, pero cursa con un síndrome de malabsorción con hipocolesterolemia y déficits de vitaminas liposolubles (vitamina E incluida), además de acantocitosis y retinitis pigmentosa. El tratamiento dietético y la administración de suplementos vitamínicos mejoran su cuadro clínico.

La ADVE está causada por mutaciones en el gen *TTPA* (8q12.3), que codifica la síntesis de la *transfer alfa-tocoferol protein*, encargada de integrar, en el hígado, la vitamina E en las proteínas de muy baja densidad, que la transportarán al SN. Su fenotipo es similar al de la AF, aunque la disminución de la agudeza visual por retinitis pigmentosa es una característica de la ADVE, en la que suelen faltar la miocardiopatía y la diabetes. También puede cursar con distonía, titubeo (temblor) de cabeza, manifestaciones psiquiátricas y deterioro cognitivo^{29,30}. La determinación de los niveles de vitamina E en cuadros de ataxia no filiados es importante, ya que el tratamiento con dicha vitamina en la ADVE detiene su progresión³¹.

En la isla Gran Caimán hay un tipo particular de heredoataxia recesiva producida por mutaciones en el gen *ATCAY* (19p13.3), que también interviene en el metabolismo de la vitamina E.

Ataxias con apraxia oculomotora tipos 1 a 4

La AOA1 está causada por mutaciones en el gen *APTX* (9p21.1), que codifica la síntesis de la aprataxina³², proteína involucrada en la reparación del ADN. La ataxia suele comenzar antes de los 10 años y, a menudo, se acompaña de neuropatía, coreoatetosis, nistagmo y apraxia óptica. Su patrón clínico tiene ciertas similitudes con el de la AT, pero en la AOA1 es frecuente el hallazgo de hipoalbuminemia e hipercolesterolemia, mientras que están ausentes en la AT³³. En algunos casos se ha constatado respuesta a la Co-Q10³⁴.

La AOA2 está causada por mutaciones en el gen *SETX* (9q34.13), que codifica la síntesis de senataxina, helicasa implicada en la transcripción y reparación del ADN, así como el procesado de diversos tipos de ARN³⁵. Su fenotipo es similar al de la AOA1, pero su comienzo es más tardío (segunda década) y no presenta hipoalbuminemia ni hipercolesterolemia, aunque sí elevación de la alfa-fetoproteína^{36,37}, lo que hace necesario un diagnóstico diferencial con la AT. Mutaciones *missense* del gen *SETX* en heterocigosis han sido descritas como causa de de esclerosis lateral amiotrófica juvenil tipo 4³⁸.

La AOA3 está causada por mutaciones en el gen *PIK3R5* (17p13.1). Ha sido descrita en una familia de Arabia

Saudita³⁹. Comienza en la segunda década, se acompaña de polineuropatía sensitivomotora axonal. Los niveles de alfa-fetoproteína están elevados.

La AOA4 está causada por mutaciones en el gen *PNKP* (19q13.33). Ha sido descrita recientemente en Portugal⁴⁰, donde también la AOA1 es relativamente frecuente. Comienza en la primera década y su evolución es rápida. Cursa con polineuropatía sensitivomotora y algunos casos presentan demencia. También se constató elevación de alfa-fetoproteína en algunos casos.

Ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay

Está causada por mutaciones en el gen *SACS* (13q12.12), que codifica la saccina, una proteína que tiene actividad de chaperona e interacciona con el proteosoma, pero también interviene en la función mitocondrial y afecta al transporte axonal y dendrítico⁴¹. Se cree que la ARSACS es el resultado de un trastorno del desarrollo y de un proceso degenerativo⁴². Descrita inicialmente en Quebec, posteriormente se han notificado casos en todo el mundo. Su fenotipo es bastante homogéneo y se caracteriza por una ataxia de comienzo temprano, acompañada de piramidismo, neuropatía sensitivomotora mixta y pie cavo. En algunos casos de inicio tardío, el piramidismo es más atenuado y hay hipoacusia. En el fondo de ojo pueden observarse persistencia de fibras mielinizadas y aumento del grosor de la capa de fibras retinianas en el estudio de tomografía de coherencia óptica. En el estudio de RM se observa atrofia de la parte posterior del cuerpo caloso, atrofia del vermis cerebeloso, hipointensidades lineales en la protuberancia (fig. 1C y D), y alteración de los tractos pontocerebelosos en la RM-tensor de difusión^{42,43}.

Ataxias cerebelosas recesivas

La ARCA1 está causada por mutaciones en el gen *SYNE1* (6q25.2) que codifica la síntesis de nesprina-1, una proteína de la membrana nuclear que participa en la ligazón del nucleoesqueleto al citoesqueleto. Suele cursar con un síndrome cerebeloso puro de lenta progresión y determinante de patente atrofia pancerebelosa en el estudio de RM (fig. 1A y B). Su edad media de comienzo se sitúa en torno al final de la tercera década^{44,45}.

La ARCA2 está causada por mutaciones en el gen *ADCK3* (1q42.13), que determinan una deficiencia primaria de Co-Q10 y cursa con ataxia cerebelosa de inicio en la primera década; su progresión es lenta y puede asociarse a moderado retraso mental, mioclono, intolerancia al ejercicio, episodios *ictus-like* y elevación del lactato en sangre⁴⁶. En el estudio de RM, además de la atrofia cerebelosa, pueden observarse hiperintensidades corticales.

La ARCA3 está causada por mutaciones en el gen *ANO10* (3p22.1-p21.3), que da lugar a cuadro de ataxia con piramidismo y amiotrofia, de comienzo variable (6-45 años) y lenta progresión⁴⁷. En algunos pacientes se detectó elevación sérica de alfa-fetoproteína.

Enfermedad de Refsum

Está causada por mutaciones en el gen *PHYH* o *PAHX* (10p13)⁴⁸, que codifica una enzima peroxisomal, la fitanol-CoA hidroxilasa, cuyo déficit produce acumulación de ácido fitánico, que daña la mielina. Suele comenzar antes de

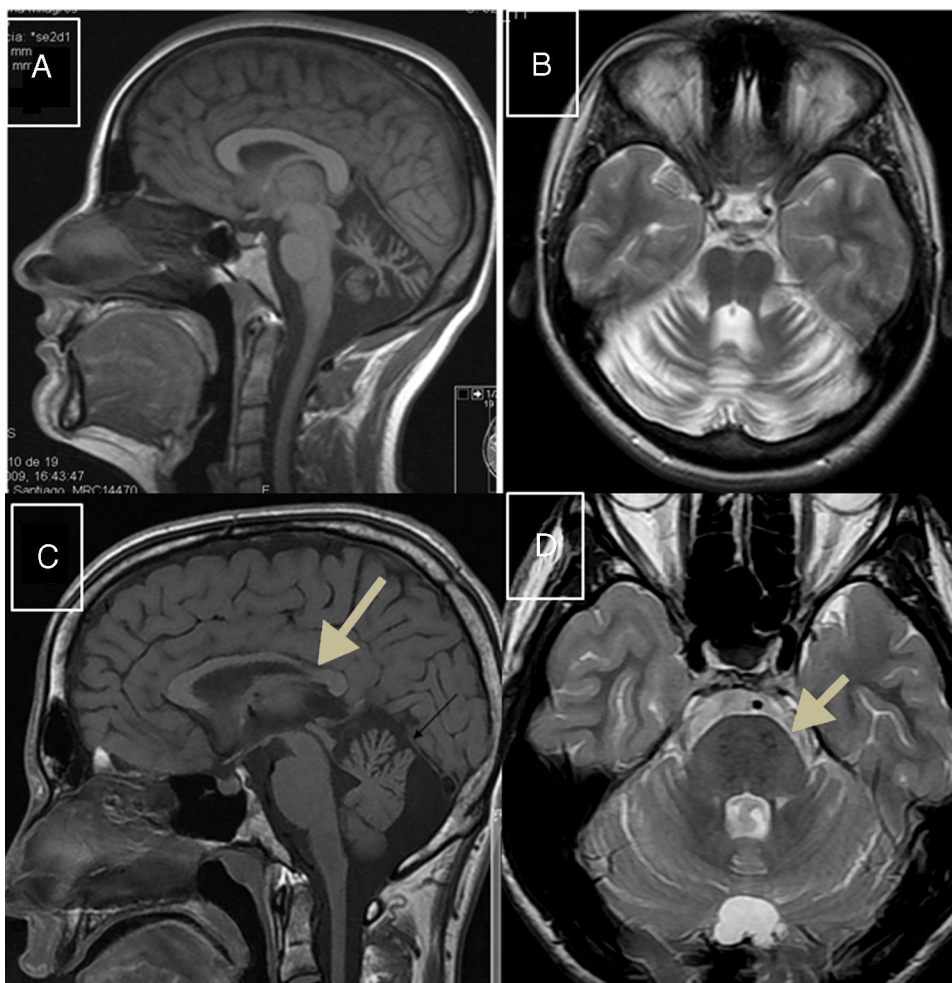


Figura 1 A) RM-sagital T1: atrofia intensa del vermis cerebeloso en paciente con ARCA1; B) RM-axial-T2: atrofia pancerebelosa en el mismo paciente con ARCA1. C) RM-axial T1: atrofia de cuerpo calloso posterior en paciente con ARSACS; D) RM-axial T2: hiposeñales lineales protuberanciales en paciente con ARSACS.

los 20 años y cursa con ataxia, polineuropatía con hiperproteínoorraquia, sordera, retinitis pigmentosa, anosmia, epilepsia y deterioro cognitivo en algunos casos; además suele producir ictiosis, afectación renal y cardíaca, y deformidades esqueléticas⁴⁹. La RM muestra áreas de hiperseñal no simétricas en cuerpo calloso, haces piramidales y núcleos dentados del cerebelo; las lesiones pueden captar contraste lo que habla a favor de desmielinización activa. La restricción dietética de ácido fitánico y la plasmaféresis, en casos de arritmias cardíacas, mejoran o atenúan su curso progresivo.

Mutaciones en el gen *PEX7* (6q23.3), que codifica el receptor peroxina-7, pueden producir un fenotipo similar al del Refsum o cuadros clínicos más graves y complejos como el síndrome de condrodisplasia rizomiélica punctata tipo 1 y otros trastornos como adrenoleucodistrofia neonatal y síndrome de Zellweger⁵⁰.

Xantomatosis cerebrotendinosa

Está causada por mutaciones en el gen *CYP27A1* (2q35), que codifica la enzima 27-esterol-hidroxilasa, que interviene en la síntesis de los ácidos biliares⁵¹. Su déficit da lugar a

acumulación de diversos esteroides, entre ellos el colestanol, que se encuentra elevado en el suero. El cuadro neurológico suele ser notorio al final de la segunda década y combina epilepsia, ataxia, piramidismo y polineuropatía. También son frecuentes los trastornos psiquiátricos. Antes del inicio del cuadro neurológico son frecuentes las diarreas, las cataratas y la presencia de xantomas tendinosos, aunque hemos estudiado a 3 pacientes de 2 familias distintas, en los que este signo que da nombre a la enfermedad estaba ausente; este hecho provocó retrasos en el diagnóstico^{52,53}. En la RM pueden observarse, en algunos casos, hiperintensidades en núcleos dentados; también senos craneales grandes y atrofia de médula cervical (fig. 2B). El tratamiento con ácido quenodesoxicólico entorpece la progresión de la XC.

Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

Se produce por mutaciones en los genes *NPC1* (18q11.2) en el 90% de los casos y *NPC2* (14q24.3) en el 10% restante; el primero codifica una proteína transmembrana y el segundo una intralisosomal, cuyos déficits distorsionan el tráfico de colesterol, esfingosina y glucolípidos, que se acumulan en los lisosomas y determinan muerte celular⁵⁴. La



Figura 2 Heredoataxias metabólicas tratables: A) RM-axial T2: hiperintensidad periacueductal y de calota mesencefálica contrastando con la hipointensidad de cuerpos mamilares, núcleos rojos y sustancia negra perfilando «cara de oso panda» en paciente con EW. B) RM-sagital T1: senos craneales prominentes y atrofia medular en paciente con XC. C) RM-T2: atrofia cortical, de cuerpo calloso, tronco y vermis cerebeloso en paciente joven con enfermedad de NPC.

enfermedad puede tener distintos fenotipos clínicos, que dependen de la edad de comienzo: forma neonatal fatal, forma infantil precoz con hipotonía y retraso psicomotor, forma infantil tardía (torpeza, trastornos de la marcha y de adquisición del lenguaje, cataplejía gelástica), forma juvenil (ataxia, epilepsia, cataplejía, mal rendimiento escolar) y forma adulta (trastorno psiquiátrico, ataxia, distonía, demencia)⁵⁵. Ahora con las técnicas de secuenciación masiva se descubren más casos tardíos⁵⁶. La parálisis de la mirada vertical suele estar presente en las 3 últimas formas. Es frecuente el antecedente de ictericia neonatal prolongada y la presencia de esplenomegalia. En la RM se observa atrofia cerebral, de tronco y cerebelo (fig. 2C). La actividad de la quitotriosidasa macrofágica y la CCL18 plasmática no siempre están elevadas. La tinción con filipina de cultivo de fibroblastos demuestra la acumulación de colesterol. El tratamiento con miglustat puede mejorar la evolución.

Enfermedad de Wilson

Está causada por mutaciones en el gen *ATP7B* (13q14.3), que codifica la síntesis de una ATPasa que participa en el transporte del cobre a través del aparato de Golgi del hepatocito⁵⁷. Puede tener diversas formas de presentación, entre ellas hepatitis fulminante, psicosis o trastorno neurológico (temblor, distonía, síndrome rígido-acinético y ocasionalmente ataxia). El anillo corneal de Kayser-Fleischer se encuentra en la mayoría de los pacientes con clínica neurológica⁵⁸. Los hallazgos en el estudio de RM (fig. 2A), tal como se describió anteriormente, son muy variables⁵⁹. En sangre se detectan niveles bajos de ceruloplasmina y de cobre, cuya excreción está aumentada en orina. La D-penicilamina y trientine como quelantes, y el tetratiomolibdato y sulfato de cinc constituyen el tratamiento habitual⁵⁹.

Síndrome de Marinesco-Sjögren

Está causado por mutaciones en el gen *SIL1* (5q31.2), que codifica la chaperona HSPA5, un factor de recambio para

la *heat-shock-protein-70* (HSP-70)⁶⁰. Da lugar a talla corta, hipogonadismo hipergonadotrófico, deformidades esqueléticas, miopatía, cataratas congénitas y ataxia cerebelosa, con gran atrofia en el estudio de RM (fig. 3).

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2)

Está causada por deficiencia de la enzima beta-hexosaminidasa, codificada por el gen *HEXA* (15q23), que afecta sobre todo a judíos Ashkenazis⁶¹. Tiene varias formas de inicio: la infantil cursa con hipotonía, ceguera (manchas rojo-cereza en fondo de ojo), retraso mental grave y muerte alrededor de los 3 años; en formas de inicio tardío (juvenil, adulto) puede dar lugar a ataxia, enfermedad de motoneurona inferior con atrofia y fasciculaciones, espasticidad, demencia y epilepsia⁶².

Heredoataxias mitocondriales recesivas

Mutaciones en el gen *POLG1* (15q26.1), que codifica una subunidad de una polimerasa reparadora del ADN mitocondrial, pueden dar lugar a múltiples fenotipos, con distintos patrones de herencia: entre ellos, un síndrome de ataxia de inicio infantil o en adultos jóvenes, asociada a neuropatía sensitiva, disartria y oftalmoplejía, y en algunos casos acidosis láctica, epilepsia, miopatía con fibras rojas hendidas y hepatopatía. En el estudio de RM pueden observarse hiperintensidades talámicas y atrofia cerebelosa⁶³. Estos trastornos pueden ser de herencia recesiva o dominante y son causa de deleciones secundarias del ADN mitocondrial. El denominado síndrome de ataxia mitocondrial recesiva escandinávica está causado por las mutaciones A467T y W748S en *POLG* y constituye una causa frecuente de ataxia en Finlandia y Noruega, y también otros países de Europa Central⁶⁴. Hay mutaciones en otros genes, relacionados con la función mitocondrial, como el *RRM2B* (8q22.3) que pueden dar lugar a cuadros de ataxia⁶⁵.

La ataxia espinocerebelosa de inicio infantil está causada por mutaciones en homo- y heterocigosis de *C10orf2* (10q23.3-24.1), que codifica las proteínas *twinkle* y *twinky*,

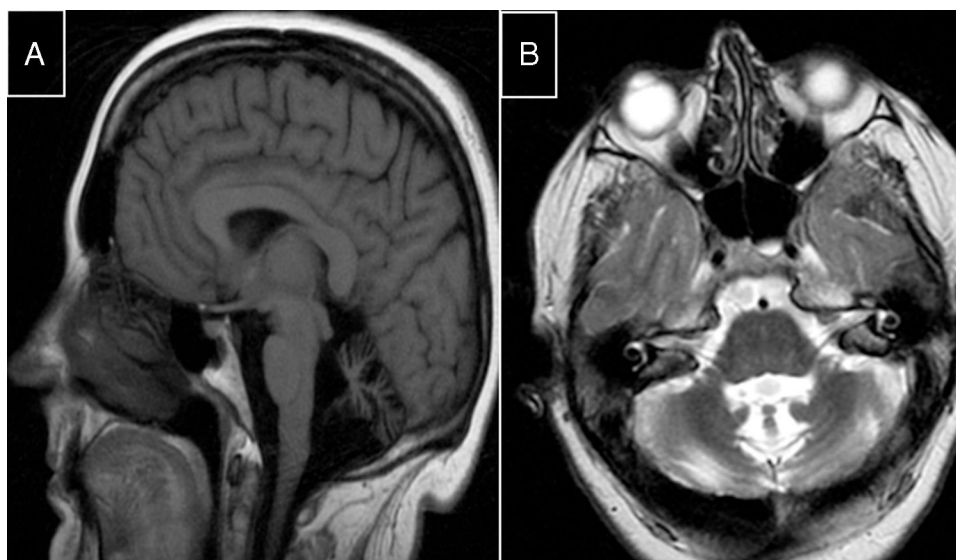


Figura 3 Síndrome de Marinesco-Sjögren. A) RM-sagital T1: atrofia de tronco y extensa atrofia vermiana. B) RM-axial T2: atrofia protuberancial, vermiana y de hemisferios cerebelosos, sin alteraciones de señal intraparenquimatosas.

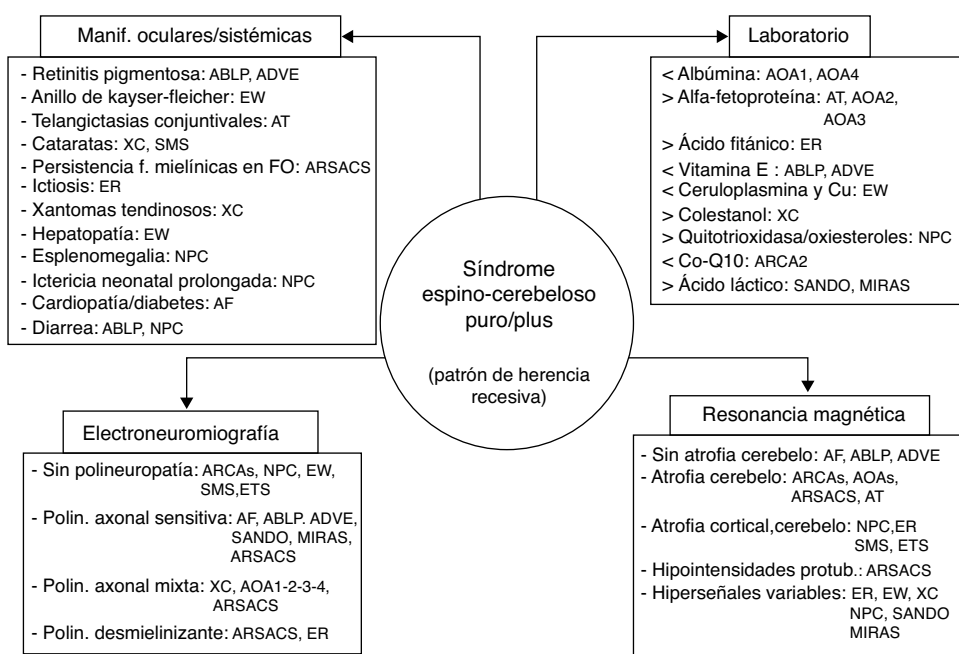


Figura 4 Cuatro pilares para afrontar el diagnóstico de un síndrome cerebeloso de probable naturaleza degenerativa y con patrón de herencia autosómica recesiva. ABLP: abetalipoproteinemia; ADVE: ataxia por déficit de vitamina E; AF: ataxia de Friedreich; AT: ataxia telangiectasia; AOAI: ataxia con apraxia oculomotora; ARCA: ataxia recesiva cerebelosa; ARSACS: ataxia recesiva de Charlevoix-Saguenay; ER: enfermedad de Refsum; ETS-GM2: enfermedad de Tay Sachs-gangliosidosis M2; EW: enfermedad de Wilson; MIRAS: ataxia mitocondrial escandinava de herencia recesiva; NPC: enfermedad de Niemann-Pick tipo C; SANDO: síndrome de ataxia, neuropatía, disartria y oftalmoparesia; SMS: síndrome de Marinesco-Sjögren; XC: xantomatosis cerebrotendinosa.

y da lugar al síndrome de depleción mitocondrial tipo 7, que puede cursar con oftalmoplejía, sordera, ataxia espino-cerebelosa temprana y epilepsia refractaria⁶⁶. Es la segunda causa de ataxia en Finlandia.

Conclusiones

Los fenotipos clínicos de las heredoataxias recesivas son muy variables y a menudo se solapan. El clínico puede tener la

sensación de verse perdido en un laberinto¹⁴ y la salida del mismo puede parecerle un reto imposible. El conocimiento de la clínica y los marcadores (laboratorio, electromiografía y neuroimagen) de las entidades principales (resumidos en la figura 4) facilita la labor y, de este modo, en bastantes casos no habrá que recurrir a las técnicas de secuenciación masiva (exomas) ni a los extensos y todavía costosos paneles de genes. Sin el conocimiento de la mutación genética no se puede establecer un pronóstico ni un adecuado consejo genético, ni mucho menos atisbar un tratamiento satisfactorio. Aunque ya se conoce que defectos en la reparación del ADN, disfunción mitocondrial, trastornos de la transmisión sináptica, pérdida de la actividad de la función de chaperonas y alteraciones de rutas metabólicas son mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de las heredoataxias recesivas⁶⁷, pocas tienen un tratamiento efectivo y lo más prioritario es diagnosticarlas cuanto antes.

Conflicto de intereses

No.

Agradecimientos

A los Dres. Ángel Ortega (Granada) y Juan Manuel Pías-Peleiteiro (Santiago de Compostela) por cederme algunas de las imágenes.

Bibliografía

- Duchenne GB. Diagnostic différentiel des affections cérébelleuses et de l'ataxie-locomotrice progressive. Paris: Imprimerie de E. Martinet; 1864.
- Friedreich N. Ueber degenerative atrophie der spinalen Hinterstränge. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1863;26:391–419.
- Tada M, Nishizawa M, Onodera O. Redefining cerebellar ataxia in degenerative ataxias: Lessons from recent research on cerebellar systems. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:922–8.
- Mariotti C, Fencellu R, di Donato S. An overview of the patient with ataxia. J Neurol. 2005;252:511–8.
- Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. Neuropsychol Rev. 2010;20:236–60.
- D'Angelo E, Casali S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: From circuit operations to cognition. Front Neural Circuits. 2013;6:116, doi: 10.3389.
- Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: Classification and diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2010;9:94–104.
- Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. J Neurol Sci. 1997;145:205–11.
- Cano SJ, Hobart JC, Hart PE, Korlipara LVP, Schapira AHV, Cooper M. International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS): Appropriate for studies of Friedreich's ataxia? Mov Disord. 2005;20:1585–91.
- Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. N Engl J Med. 2012;366:636–46.
- Sandford E, Burmeister M. Genes and genetic testing in hereditary ataxias. Genes. 2014;5:586–603.
- Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias. II. Autosomal recessive ataxias. Neurol Sci. 2001;22:219–28.
- Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive ataxias. Lancet Neurol. 2008;6:247–57.
- Mancuso M, Orsucci D, Siciliano G. The genetics of ataxia: Through the labyrinth of the Minotaur looking for Ariadne's thread. J Neurol. 2014;261(Suppl 2):S528–41.
- Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: Implications for clinical management. Neurogenetics. 2010;11:1–12.
- Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: A systematic review of prevalence studies. Neuroepidemiology. 2014;42:174–83.
- Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burgu RG, Celnik P, Claassen J, et al. Consensus paper: Management of degenerative cerebellar disorders. Cerebellum. 2014;13:248–68.
- 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 triplet repeat expansion. Science. 1996;271:1423–7.
- Bhiyadasiri R, Perlman SI, Pults SM, Geschwind DH. Late-onset Friedreich ataxia. Arch Neurol. 2005;62:1865–9.
- Berciano J, Mateo I, de Pablos C, Polo JM, Combarros O. Friedreich ataxia with minimal GAA expansion presenting as adult-onset spastic ataxia. J Neurol Sci. 2002;194:75–82.
- Berciano J, Infante J, García A, Polo JM, Volpini V, Combarros O. Very late onset Friedreich's ataxia with minimal GAA1 expansion mimicking multiple system atrophy of cerebellar type. Mov Disord. 2005;20:1643–5.
- Koeppen AH. Friedreich's ataxia: Pathology, pathogenesis, and molecular genetics. J Neurol Sci. 2011;303:1–12.
- Imai T, Yamauchi M, Seki N, Sugawara T, Saito T, Matsuda Y, et al. Identification and characterization of a new gene physically linked to the ATM gene. Genome Res. 1996;6:439–47.
- Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. DNA Repair (Amst). 2004;3:1187–96.
- Verhagen MM, Abdo WF, Wilemsen MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. Neurology. 2009;73:430–7.
- Gilmore EG. DNA repair abnormalities leading to ataxia: Shared neurological phenotypes and risk factors. Neurogenetics. 2014;15:217–28.
- Klein C, Wenning GK, Quinn NP, Marsden CD. Ataxia without telangiectasia masquerading as benign hereditary chorea. Mov Disord. 1996;11:217–20.
- Sharp D, Blinderman L, Combs KA, Kienzle B, Ricci B, Wager-Smith K, et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. Nature. 1993;365:65–9.
- Ben Hamida M, Belal S, Sirugo G, Ben Hamida C, Panayides K, Ionannou P, et al. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families. Neurology. 1993;43:2179–83.
- Di Donato I, Bianchi S, Federico A. Ataxia with vitamin E deficiency: Update of molecular diagnosis. Neurol Sci. 2010;31:511–5.
- Hentati F, El-Euch G, Bouhhal Y, Amouri R. Ataxia with vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia. Handb Clin Neurol. 2012;103:295–305.

32. Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T, et al. The gene mutated in ataxia-oculomotor apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nature Genet.* 2001;29:189–93.
33. Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ikeguchi K, Nijijima K, Kaneko J, et al. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: The aprataxin gene mutations. *Neurology.* 2002;59:590–5.
34. Musumeci O, Naini A, Slonim AE, Skavin N, Hadjigeorgiou GL, Krawiecki N, et al. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology.* 2001;56:849–55.
35. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, le Ber I, Moniz JC, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nature Genet.* 2004;36:225–7.
36. Anheim M, Monga B, Fleury M, Charles P, Barbot C, Salih M, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: Clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain.* 2009;132:2688–98.
37. Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A, Delaunoy JP, Fritsch M, Noiuoua S, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: A clinical and genetic study of 19 patients. *J Neurol Sci.* 2009;278:77–81.
38. Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Gene.* 2004;74:1128–35.
39. Al Tassan N, Khalil D, Shinwari J, al Sharif L, Bavi P, Abdaljaleel Z, et al. A missense mutation in PIK3R5 gene in a family with ataxia and oculomotor apraxia. *Hum Mutat.* 2012;33:351–4.
40. Bras J, Alonso I, Barbot C, Costa MM, Darwent L, Orme T, et al. Mutations in PNKP cause recessive ataxia with oculomotor apraxia type 4. *Am J Hum Genet.* 2015;96:474–9.
41. Richter A, Rioux JD, Bouchard JP, Mercier J, Mathieu J, Ge B, et al. Location score and haplotype analyses of the locus for autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, in chromosome region 13q11. *Am J Hum Genet.* 1999;64:768–75.
42. Gazulla J, Vela AC, Marín MA, Pablo L, Santorelli FM, Benavente I, et al. Is the ataxia of Charlevoix-Saguenay a developmental disease? Medical Hypotheses. 2011;77:347–52.
43. Prodi E, Grisoli M, Panzen M, Minati L, Fattori F, Erbetta A, et al. Supratentorial and pontine MRI abnormalities characterize recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. A comprehensive study of an Italian series. *Eur J Neurol.* 2012;20:138–46.
44. Gros-Louis F, Dupre N, Dion P, Fox MA, Laurent S, Verreault S, et al. Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia. *Nature Genet.* 2007;39:80–5.
45. Dupré N, Gros-Louis F, Chrestian N, Verreault S, Brunet D, de Ver-teuil D, et al. Clinical and genetic study of autosomal recessive cerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol.* 2007;62:93–8.
46. Lagier-Tourenne C, Tazir M, López LC, Quinzii CM, Assoum M, Drouot N, et al. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q(10) deficiency. *Am J Hum Genet.* 2008;82:661–72.
47. Vermeer S, Hoischen A, Meijer RPP, Gilissen C, Neveling K, Wieskamp N, et al. Targeted next-generation sequencing of a 12.5 Mb homozygous region reveals ANO10 mutations in patients with autosomal-recessive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet.* 2010;87:813–9.
48. Nadal N, Rolland MO, Tranchant C, Reutenauer L, Gyapay G, Warter JM, et al. Localization of Refsum disease with increased pipercolic acidemia to chromosome 10p by homozygosity mapping and carrier testing in a single nuclear family. *Hum Molec Genet.* 1995;4:1963–6.
49. Skjeldal OH, Stokke O, Refsum S, Norseth J, Petit H. Clinical and biochemical heterogeneity in conditions with phytanic acid accumulation. *J Neurol Sci.* 1987;77:87–96.
50. Braverman N, Steel G, Obie C, Moser A, Moser H, Gould SJ, et al. Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nature Genet.* 1997;15:369–76.
51. Leitersdorf E, Reshef A, Meiner V, Levitzki R, Schwartz SP, Dann EJ, et al. Frameshift and splice-junction mutations in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest.* 1993;91:2488–96.
52. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci.* 2006;27:143–9.
53. Pilo-de-la-Fuente B, Jiménez-Escrig AS, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Lupue A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: Clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol.* 2011;18:1203–11.
54. Millat G, Bailo N, Molinero S, Rodríguez C, Chikh K, Vanier MT. Niemann-Pick C disease: Use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families. *Mol Genet Metab.* 2005;86:220–32.
55. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg FA. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update. *Mol Genet Metab.* 2012;106:330–44.
56. Wassif CA, Cross JL, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med.* 2016;18:41–8.
57. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genet.* 1993;5:327–37.
58. Rodríguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol.* 2015;18:2859–70.
59. Ranjan A, Kalita J, Kumar S, Bhoi SK, Misra UK. A study of MRI changes in Wilson disease and its correlations with clinical features and outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;138:31–6.
60. Anttonen AK, Mahjneh I, Hamalainen RH, Lagier-Tourenne C, Kopra O, Waris L, et al. The gene disrupted in Marinesco-Sjogren syndrome encodes SIL1, an HSPA5 cochaperone. *Nature Genet.* 2005;37:1309–11.
61. Neufeld EF. Natural history and inherited disorders of a lysosomal enzyme, beta-hexosaminidase. *J Biol Chem.* 1989;264:10927–30.
62. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zarodd CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: Phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med.* 2005;7:119–23.
63. Winterthun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, Zeviani M, Turnbull DM, et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations. *Neurology.* 2005;64:1204–8.
64. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamaki M, et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: A common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet.* 2005;77:430–41.
65. Pitceathly RDS, Smith C, Fratter C, Alston CL, He L, Craig K, et al. Adults with RRM2B-related mitochondrial disease have distinct clinical and molecular characteristics. *Brain.* 2012;125:3392–403.
66. Hakonen AH, Goffart S, Marjavaara S, Paetau A, Cooper H, Mattila K, et al. Infantile-onset spinocerebellar ataxia and mitochondrial recessive ataxia syndrome are associated with neuronal complex I defect and mtDNA depletion. *Hum Molec Genet.* 2008;17:3822–35.
67. Sailer A, Houlden H. Recent advances in the genetics of cerebellar ataxias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12:227–36.