

# Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (parte A): epidemiología y características clínicas y genéticas

Luis Velázquez-Pérez,\* Oscar Hernández-Hernández,† Norberto Leyva-García,‡  
Hernán Cortés,‡ Bulmaro Cisneros,§ Jonathan J Magaña‡

- \* Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba.  
† Laboratorio de Medicina Genómica, CENIAQ, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F.  
‡ Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN, México D.F.

Dirección para correspondencia:  
Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre  
Laboratorio de Medicina Genómica,  
CENIAQ, Departamento de  
Genética, Instituto Nacional de  
Rehabilitación.  
Av. México-Xochimilco Núm. 289,  
Col. Arenal de Guadalupe,  
14389 México D.F.  
Tel: +52 (55) 5999 1000 ext. 14708  
E-mail: maganasm@hotmail.com  
jmagana@inr.gob.mx

Dr. Bulmaro Cisneros Vega  
Departamento de Genética y  
Biología Molecular, CINVESTAV-IPN.  
Av. Instituto Politécnico Nacional  
Núm. 2508, Col. San Pedro  
Zacatenco, 07360, México D.F.  
Tel: +52(55) 5061 3339,  
Fax. 5061 3931  
E-mail: bcisnero@cinvestav.mx

Recibido: 21 de julio de 2014.  
Aceptado: 21 de agosto de 2014.

Este artículo puede ser consultado en  
versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/rid>

**Palabras clave:** Ataxia espinocerebelosa tipo 2, asesoramieto genético, neuropatología, neurofisiología, repetidos CAG, rehabilitación.

**Key words:** Spinocerebellar ataxia type 2, genetic counseling, neuropathology, neurophysiology, CAG repeats, rehabilitation.

## Resumen

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante que se caracteriza por atrofia cerebelosa asociada con movimientos sacádicos lentos, hiporreflexia temprana, temblor postural severo, neuropatía periférica, desórdenes cognitivos y otras características multisistémicas. La SCA2, una de las ataxias más comunes a nivel mundial, es causada por la expansión anormal de un triplete repetido CAG presente en el gen *ATXN2*. Los pacientes con SCA2 presentan más de 32 y hasta cientos de repetidos CAG. En esta revisión se ofrece una descripción detallada de las principales características epidemiológicas, clínicas y genéticas de la SCA2. Asimismo se detalla la experiencia de la aplicación de programas de diagnóstico predictivo en la población cubana, en donde la caracterización de las manifestaciones clínicas de la SCA2, en conjunto con el diagnóstico molecular oportuno, han permitido establecer esquemas de rehabilitación para estos pacientes.

## Abstract

*Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is an autosomal dominant genetic disease characterized by cerebellar dysfunction associated with slow saccades, early hyporeflexia, severe tremor of postural or action type, peripheral neuropathy, cognitive disorders, and other multisystemic features. Currently SCA2 is considered one of the most common ataxias worldwide. SCA2 is a polyglutamine disease caused by the abnormal expansion of CAG triplet repeat located in the ATXN2 gene. Affected individuals carry more than 32 and up to several hundred of CAG repeats. In this review we present a detailed description of epidemiology, clinical, genetic, electrophysiological and neuropathological characteristics of SCA2. The experience in applying early molecular diagnosis and a predictive diagnosis program in Cuba have allowed the establishment of rehabilitation programs for patients with SCA2.*

## Introducción

Las ataxias espinocerebelosas (SCA, del inglés *spinocerebellar ataxias*) conforman un grupo de trastornos neurodegenerativos que se caracterizan por su heterogeneidad clínica, genética y neuropatológica. Sus características clínicas distintivas incluyen la ataxia de la marcha, la disartria cerebelosa, la dismetría, la adiadococinesia y el temblor postural. Dentro de las manifestaciones extracerebelosas sobresalen los trastornos cognitivos, los signos piramidales y extrapiramidales, la oftalmoplejia, la neuropatía periférica y los trastornos del sueño y disautonómicos.<sup>1</sup> Inicialmente, las SCA que presentan un patrón de herencia autosómica dominante (ADCA, del inglés *autosomal dominant cerebellar ataxias*) se clasificaron en tres tipos diferentes con base en sus características clínicas;<sup>2</sup> sin embargo, la identificación reciente del gen responsable de cada una de estas patologías ha permitido la descripción de más de 36 variedades de SCA.<sup>3</sup>

La mutación genética que origina la gran mayoría de las SCA consiste en la expansión anormal del trinucleótido repetido CAG. Éste se localiza en regiones génicas, tanto codificantes como no codificantes.<sup>4</sup> Los repetidos trinucleótidos son altamente polimórficos en la población humana, y en ocasiones se tornan inestables durante los procesos de mitosis y/o meiosis, lo que origina la expansión del número de unidades repetidas.<sup>4,5</sup> Existe un número de repeticiones para cada una de las diferentes SCA que representan el umbral entre el estado normal y patológico, de tal manera que un incremento que rebasa esta frontera origina la aparición de la sintomatología.

## Epidemiología de la SCA2

La prevalencia general de las SCA es de 5-7/100,000 habitantes;<sup>6</sup> sin embargo, la incidencia varía dependiendo del tipo de ataxia y de los fenómenos genético-poblacionales que se presentan en regiones geográficas específicas. Los diversos estudios reportados a lo largo del mundo muestran que la SCA3 es la ataxia más común con un porcentaje del 21% de los casos totales de SCA, seguida por la SCA2 y la SCA6 con un 15% (Figura 1). No obstante, se ha observado que la SCA2 es la ataxia más frecuente en la India y en Cuba<sup>7,8</sup> (Figura 1). Así mismo, en los últimos años se ha reportado un incremento en el número de familias afectadas en Cuba, Martinica, Austria e Italia. Actualmente, Cuba reporta la prevalencia más alta a nivel mundial, ya que se tienen identificadas más de 100 familias que agrupan a 578 enfermos con SCA2, lo que

representa el 86.78% de incidencia, en relación con la incidencia de otras SCA's.<sup>6,8</sup> La prevalencia alta de SCA2 en Cuba surge, probablemente, a partir de los fundadores españoles que arribaron al este de Cuba en el siglo XVII. Dos principales líneas de evidencia refuerzan lo anterior: I) las familias cubanas tienen un origen hispánico y II) casi todas las familias afectadas comparten el mismo haplotipo de marcadores genéticos ligados al gen *ATXN2* mutante.<sup>8</sup> De manera interesante, se determinó recientemente que también la SCA2 es la ataxia más común en la población mexicana (40.4%), seguida lejanamente por los otros tipos de ataxia<sup>9-11</sup> (Figura 1). No obstante, se reportó recientemente que una región del sureste de México presenta una alta prevalencia de SCA7 debido a un efecto fundador.<sup>10</sup>

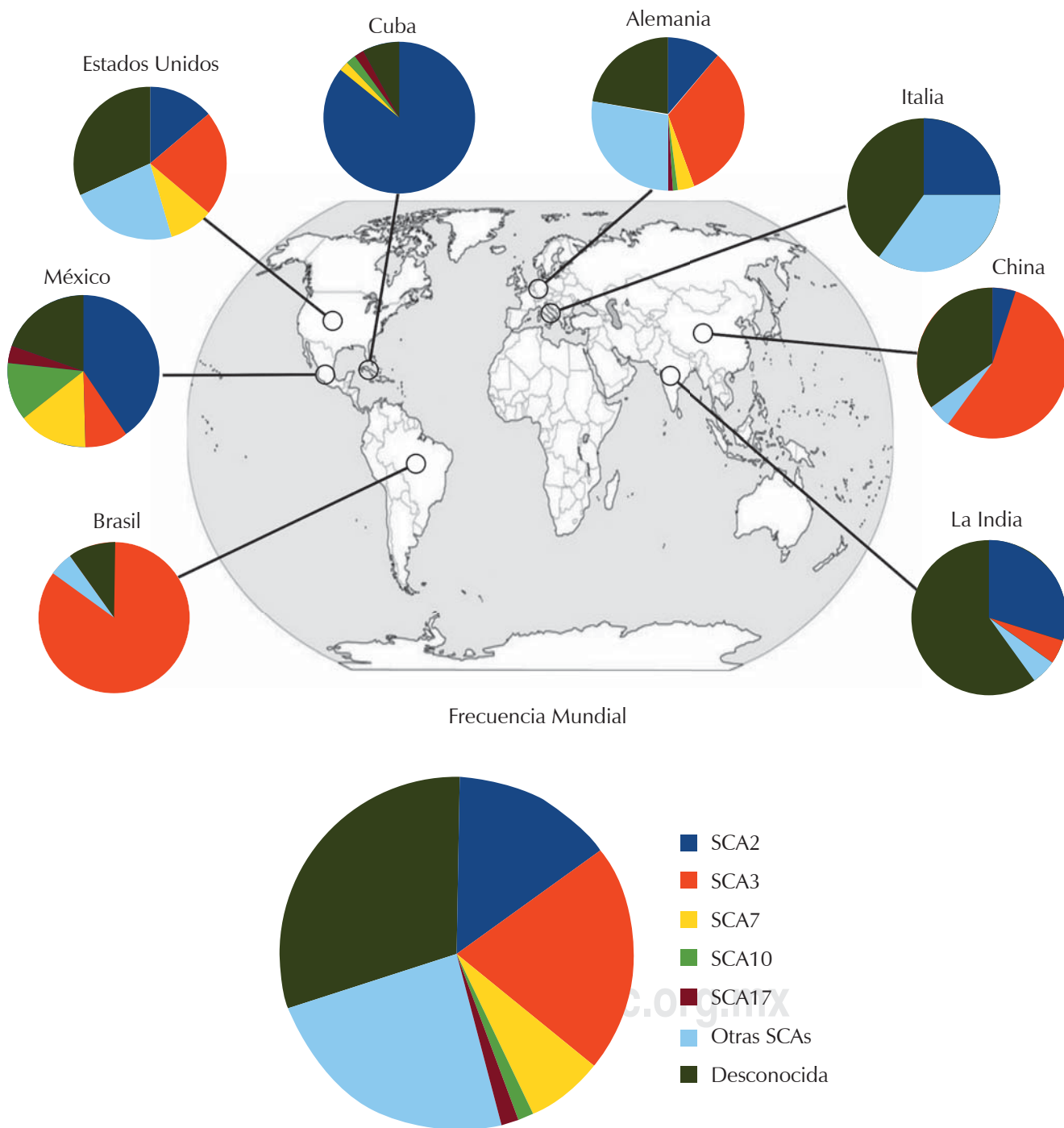
## Principales manifestaciones fenotípicas de la SCA2

**Características clínicas.** La SCA2 fue descrita inicialmente por Wadia y Swami en la India, en el año 1971, por lo que se le conoce también como ataxia tipo Wadia-Swami. Estos autores la describieron como una ataxia heredo-degenerativa caracterizada por movimientos sacádicos lentos y movimientos oculares limitados.<sup>12,13</sup> Otros autores han nombrado a la SCA2 como ataxia tipo Menzel o atrofia olivo-ponto-cerebelar.<sup>12</sup> Las características clínicas más frecuentes de la SCA2 incluyen un síndrome cerebeloso asociado con movimientos oculares sacádicos lentos,<sup>13,14</sup> neuropatía periférica,<sup>15,16</sup> fasciculaciones, contracturas musculares dolorosas, trastornos del sueño que incluyen alteraciones del movimiento y de la arquitectura del sueño REM (del inglés *rapid eye movements*)<sup>17,18</sup> y disfagia. Existe un subgrupo de la SCA2 en el que predominan las manifestaciones parkinsonianas, las cuales se asocian con la expansión del trinucleótido CAG en el rango de 33-46 unidades de CAG.<sup>19,20</sup> Recientemente se han reconocido alteraciones del olfato que incluyen la identificación, la discriminación de olores y el umbral olfatorio.<sup>21</sup> Se han descrito también afectaciones cardíacas, gastrointestinales y urinarias, así como disfunción de glándulas exocrinas y desnutrición.<sup>18</sup>

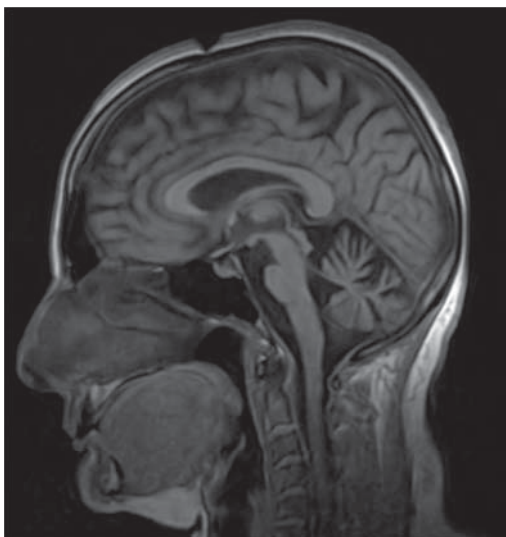
En algunos casos se han reportado trastornos cognitivos relacionados con disfunción fronto-ejecutiva, alteraciones de la memoria a corto plazo, falta de atención y alteraciones psicológicas que facilitan la aparición de insomnio, ansiedad, depresión e impulsos suicidas.<sup>22</sup> Además, los pacientes con SCA2 tienen deficiente aprendizaje visomotor.<sup>23</sup>

**Alteraciones pre-cerebelosas o tempranas de la SCA2.** Investigaciones desarrolladas durante más de 25 años en la población cubana han permitido identificar un

grupo de manifestaciones clínicas y electrofisiológicas en estadios muy precoces de los sujetos portadores de la mutación para la SCA2. Estas alteraciones preceden



**Figura 1.** Distribución geográfica de las SCAs. Se observa la frecuencia de diversos tipos de SCAs a nivel mundial. Es notoria la alta frecuencia de SCA2 en países como la India, Italia, Cuba y México.



**Figura 2.** Imagen de un corte sagital a través de resonancia magnética. Se observa claramente la atrofia cerebelar en un paciente con SCA2.

en más de 15 años a las manifestaciones cerebelosas. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran las contracturas musculares dolorosas, la hiporreflexia, los trastornos sensoriales, las alteraciones del sueño (insomnio, piernas inquietas), el déficit cognitivo fronto-ejecutivo, las alteraciones disautonómicas y el enlentecimiento de las sacadas. Los estudios electrofisiológicos han confirmado la reducción de la velocidad sacádica máxima, la disminución del porcentaje de sueño REM, la neuropatía periférica sensitiva y la disminución del umbral olfatorio.<sup>14-18,24</sup>

**Neuropatología.** El principal marcador neuropatológico de la SCA2 es la atrofia olivopontocerebelosa temprana, la cual se acompaña con degeneración de las vías somatosensoriales, del tálamo, de la sustancia *nigra*, del puente, del lóbulo frontal, de la médula oblonga, de los nervios craneales y de los cuernos anteriores de la médula espinal. Además es notoria una palidez de la sustancia *nigra* del mesencéfalo, en donde se ha reportado una pérdida de neuronas de más del 70% (Figura 2).<sup>25-29</sup> Desde el punto de vista neuropatológico, la SCA2 representa la forma más grave de ataxias hereditarias.

El examen macroscópico del cerebelo de pacientes con SCA2 muestra atrofia y un peso reducido (Figura 2), mientras que el análisis microscópico revela pérdida de las neuronas de Purkinje en ambos hemisferios y en el vermis, pero fundamentalmente en la corteza del paleo y el neocerebelo.<sup>25</sup> Se observa también una

disminución del árbol dendrítico en las ramas distales y formaciones en forma de torpedo, así como poca densidad en las fibras de los pedúnculos cerebelosos medios e inferiores.<sup>25</sup> En etapas más avanzadas de la enfermedad disminuyen las neuronas de la capa granulosa, de la corteza del cerebelo y del núcleo dentado, y el proceso degenerativo se extiende hasta el flóculo cerebeloso.<sup>26,30</sup> Asimismo, el tallo cerebral presenta disminución del volumen y del peso, y se observa además la pérdida de fibras pontinas del pedúnculo cerebeloso medio y una disminución notoria de las neuronas de la oliva inferior. El proceso degenerativo del tallo cerebral se caracteriza por la reducción de las fibras olivocerebelosas, las neuronas pontinas y de los núcleos precerebelares del tallo. La neurodegeneración afecta además el *locus coeruleus*, las motoneuronas de núcleos craneales y las motoneuronas cervicales.<sup>18,25</sup> Otro hallazgo anatomopatológico notable es la degeneración de los núcleos talámicos, incluyendo los núcleos ventral anterior, ventral lateral, ventral lateral posterior y ventral medial posterior, así como el núcleo reticular y el cuerpo geniculado posterior.<sup>30</sup>

La médula espinal muestra una desmielinización severa de los cordones posteriores y moderada en los haces espinocerebelosos dorsales.<sup>25,26,30</sup> Además se observa una disminución de las motoneuronas del asta anterior y de las columnas de Clarke, así como desmielinización parcial de las raíces anteriores y posteriores y de las fibras intraganglionares.<sup>16,31</sup> De igual manera se presenta una disminución moderada de las neuronas sensitivas a nivel de las columnas dorsales, pero son más pronunciadas en los núcleos de Goll que en los de Burdach.<sup>32</sup>

**Neurofisiología.** Los estudios de conducción nerviosa periférica en pacientes con SCA2 revelan daño axonal severo en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, lo que coincide con los hallazgos neuropatológicos. Las lesiones de los nervios periféricos motores se presentan en individuos con más de 10 años de evolución de la enfermedad, y el daño se caracteriza por una disminución en la amplitud de los potenciales y un aumento de latencias distales y proximales. El electromiograma convencional de los pacientes con SCA2 muestra denervación y potenciales con amplitud aumentada, lo que sugiere daños en las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal.<sup>15,16</sup>

Los potenciales evocados multimodales de pacientes afectados con SCA2 revelan alteraciones cualitativas y cuantitativas en la vía somatosensorial y auditiva. Éstos se caracterizan por una prolongación significativa de la latencia P40 del potencial evocado

somatosensorial (PESS) del nervio tibial posterior, con una amplitud disminuida, así como un incremento en el tiempo de conducción central. En sujetos presintomáticos los potenciales auditivos evocados del tallo cerebral se caracterizan por una pobre replicabilidad y una morfología anormal de las ondas. En los sujetos enfermos, además de estas afectaciones se observa la prolongación de las latencias de los componentes I, III, V y de los interpicos I-III y III-V.<sup>15,18</sup> Los estudios electronistagmográficos han permitido una mejor caracterización del sistema oculomotor de los pacientes con SCA2 y sus familiares presintomáticos. El 98% de los enfermos muestra movimientos oculares sacádicos lentos, un signo que aparece desde estadios presintomáticos y que se correlaciona de acuerdo con la longitud de los repetidos CAG. La disminución de la velocidad sacádica es un reflejo de la neurodegeneración de las estructuras neuronales que controlan estos movimientos, las cuales se localizan en la formación reticular pontina paramediana del tallo cerebral.<sup>13,14</sup>

Un reporte reciente sobre trastornos de sueño en pacientes con SCA2 sugiere que estas alteraciones inician con un ligero incremento del periodo de vigilia nocturna durante el sueño, la reducción del porcentaje de las etapas de sueño ligero y posibles trastornos conductuales del sueño REM. En etapas siguientes de la enfermedad se aprecia una reducción significativa de la densidad del sueño REM que se caracteriza por la falta de atonía y prolongación de su latencia. En los estadios más avanzados de la enfermedad hay ausencia de sueño

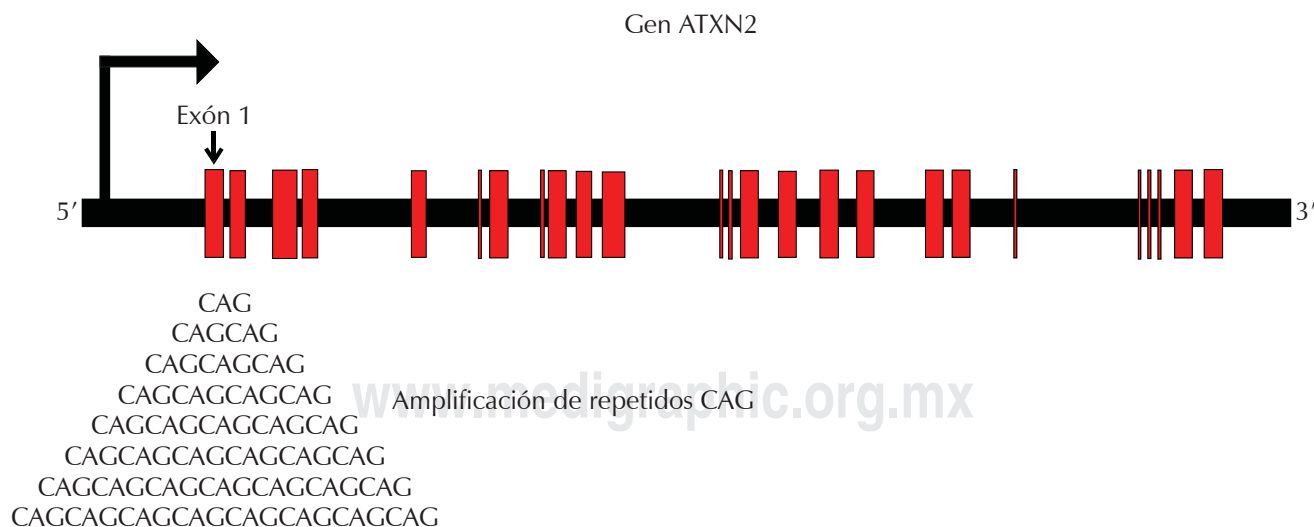
REM y es común observar un incremento significativo del porcentaje del sueño de ondas lentas. Estos hallazgos pueden reflejar disfunciones a nivel de las conexiones eferentes, procedentes del cerebelo y el tallo cerebral, así como alteraciones en los sistemas dopaminérgicos, el tálamo, el *locus coeruleus* y otras estructuras.<sup>17,18</sup>

## Genética de la SCA2

Debido a que la SCA2 comparte la sintomatología con otras ataxias, su diagnóstico certero requiere de la identificación de la mutación que la produce. Asimismo, el diagnóstico molecular permite la identificación temprana de la SCA2, lo que es fundamental para ofrecer consejo genético y ayuda psicológica a las familias de los individuos afectados.<sup>33</sup>

En el año 1996 se identificó la mutación que produce la SCA2, la cual consiste en la expansión anormal del trinucleótido CAG, localizado en el primer exón del gen denominado *ATXN2*, en la región cromosómica 12q23-24 (*Figura 3*).<sup>34,35</sup> Este gen está constituido por 25 exones (4500pb) y su producto, la ataxina-2, es una proteína de 140kDa (1,312 aminoácidos) que contiene en su dominio amino-terminal una región rica en glutaminas de longitud variable, la cual es codificada por los tripletes CAG.<sup>36</sup>

Los alelos del gen *ATXN2* que portan de 14 a 31 repeticiones del trinucleótido CAG están presentes en individuos normales. A nivel mundial se ha demostrado que el alelo de 22 repetidos está presente en más del



**Figura 3.** Estructura del gen SCA2, el cual se localiza en el cromosoma 12 humano. Los cuadros representan los 25 exones que codifican para la proteína ataxina-2. La flecha indica el sitio de inicio de la transcripción. Un número mayor de 31 repetidos CAG en el exón 1 del gen produce las manifestaciones clínicas de la SCA2.



90% de los individuos analizados.<sup>37</sup> Este rango de repetidos se hereda de manera estable, ya que presentan una tasa de mutación relativamente baja. La estabilidad genética de los repetidos en el rango normal parece que es conferida por la presencia de una o dos unidades de la secuencia CAA que se intercala entre las unidades repetidas CAG siguiendo el patrón de secuencia (CAG)<sub>8</sub>-CAA-(CAG)<sub>4</sub>-CAA-(CAG)<sub>8</sub>. Por el contrario, los alelos con un número de repeticiones del triplete CAG mayor a 31 y hasta aproximadamente 200 (existe un caso reportado de 500) están presentes en los pacientes con SCA2 y son altamente inestables al heredarse, lo que correlaciona con la ausencia de las interrupciones CAA.<sup>11, 37, 38</sup>

Recientemente se ha reportado que la presencia de alelos largos normales que están cerca del umbral patológico se asocia con una mayor prevalencia de la patología.<sup>10, 39</sup> A diferencia de otras enfermedades producidas por la expansión anormal de trinucleótidos, la SCA2 no presenta alelos en el rango de «premutación», es decir, alelos intermedios sin significancia clínica, pero genéticamente inestables que puedan producir la expansión de los repetidos en generaciones subsecuentes para alcanzar el rango patológico.<sup>35</sup> Por lo tanto, el tamaño de los alelos silvestres y mutantes del gen de la ataxina-2 no se traslapa, lo que ha permitido el diagnóstico certero de la enfermedad en todas las poblaciones analizadas a la fecha.<sup>40-42</sup>

De manera interesante, la SCA2 presenta el fenómeno de «anticipación», el cual consiste en un inicio más temprano de la enfermedad y una sintomatología más severa a medida que la enfermedad se hereda de generación en generación, lo que se correlaciona directamente con un aumento en el número de repetidos CAG.<sup>42</sup> Sin embargo, existe una alta variabilidad entre el número de repetidos CAG y la edad de inicio de la patología, lo que sugiere que otros factores pueden afectar el desarrollo de la enfermedad;<sup>42</sup> por ejemplo, variaciones genómicas en el mismo gen de la ataxina-2, en genes adyacentes o en genes asociados con patologías similares (enfermedades producidas por proteínas con poliglutaminas). A este respecto, Pulst SM et al. describieron que los alelos del gen de la SCA6 que portan un número alto de repetidos CAG se asocian con un inicio temprano de la SCA2.<sup>43</sup> Otros factores genéticos modificadores que influyen en la variabilidad de la edad de inicio de la SCA2 son los genes RAI1 y una variante polimórfica del complejo mitocondrial I.<sup>44, 45</sup>

## Diagnóstico predictivo en SCA2

Las investigaciones en biología molecular y las neurociencias han realizado aportes importantes para el

diagnóstico presintomático, prenatal y pre-implantacional de las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Huntington y diferentes ataxias espinocerebelosas.<sup>46-50</sup> El diagnóstico presintomático permite conocer el estatus genético de una persona con riesgo de enfermar. Este programa permite disminuir la ansiedad propia del desconocimiento, la preparación para enfrentar la enfermedad y determinar el riesgo en sus descendientes. El diagnóstico prenatal determina si el feto es portador de la mutación y ofrece a las parejas la oportunidad de tomar decisiones sobre la continuación o interrupción del embarazo. Este diagnóstico tiene como propósito fundamental mejorar la calidad de vida de las familias afectadas y disminuir la aparición de nuevos casos de SCA2, lo que finalmente debe reducir la incidencia de esta enfermedad.

Teniendo en cuenta que en Cuba existe la más alta concentración de descendientes en riesgo de SCA2, el Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias implementó a partir del año 2001 un programa de diagnóstico predictivo para esta enfermedad, tomando como base las guías internacionales desarrolladas para la enfermedad de Huntington y Machado Joseph.<sup>46-50</sup> Esta medida permitió que se aplicara el diagnóstico prenatal y presintomático de la SCA2, con el consiguiente asesoramiento genético y seguimiento psicológico y con apego a las normas éticas y confidenciales. Un estudio preliminar sobre el impacto del diagnóstico predictivo mostró una disminución de los niveles de ansiedad y depresión en las familias afectadas. Durante la aplicación del programa no se reportaron eventos catastróficos ni conductas suicidas o episodios psiquiátricos severos que requirieran hospitalización.<sup>50, 51</sup> Durante los más de 11 años de creado este programa, la demanda de participación se ha incrementado debido a la transmisión de las experiencias de los participantes, las campañas educativas realizadas, el asesoramiento genético y los programas de salud gratuita al alcance de todos. La tasa de adhesión general al programa es de aproximadamente un 25% de los sujetos que solicitaron el mismo. Sin embargo, entre los años 2003 al 2011 se alcanzaron las mayores tasas (92.62%).<sup>52</sup> Estos datos evidencian los resultados favorables del programa luego de 11 años de haberse implementado, lo cual ha estado en relación con la existencia de un grupo profesional multidisciplinario, el seguimiento de los casos en la comunidad, la actividad educativa desarrollada por el grupo y la calidad del asesoramiento genético que se ofrece a las familias afectadas. Es importante resaltar que el modelo cubano de diagnóstico

predictivo para SCA2 ha comenzado a implementarse, en México, en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

## La rehabilitación como estrategia terapéutica para la SCA2

Es conocido que el ejercicio terapéutico constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento físico de los pacientes con alteraciones neurodegenerativas, afirmación que ha sido recientemente apoyada por el concepto de neuroplasticidad.<sup>18</sup> Las experiencias más exitosas se han obtenido con las ataxias recesivas; especialmente, con la ataxia de Friedreich y la esclerosis múltiple.

Respecto a los pacientes cubanos con SCA2, se ha observado que el 68% de los rehabilitados mejoran en algún parámetro clínico. Esta mejoría contribuye a la elevación de su calidad de vida, al reducir la invalidez propia de la enfermedad y la dependencia que de ella se deriva. Sin embargo, es pertinente mencionar que para obtener estos beneficios es necesaria la correcta dosificación y sostenibilidad de las sesiones de rehabilitación.<sup>53</sup> Con base en estos resultados, consideramos que la neurorrehabilitación es una estrategia muy importante en el tratamiento físico de los enfermos con SCA2, por lo que debe aplicarse a los pacientes, independientemente de que estén recibiendo paralelamente algún tratamiento farmacológico o ensayo clínico.

## Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del D.F. (SECITI); proyecto No. PICSA12-162 aprobado a JJM, así como por la beca para estancia de investigador extranjero 203861 por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) para LVP y BC.

## Bibliografía

- Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum*. 2005; 4: 2-6.
- Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the drev family of Walworth. *Brain*. 1982; 105: 1-28.
- Matilla-Dueñas A, Corral-Juan M, Volpini V, Sanchez I. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 724: 351-374.
- Ellegren H. Heterogeneous mutation processes in human microsatellite DNA sequences. *Nat Genet*. 2000; 24: 400-402.
- Pearson CE, Nichol-Edamura K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet*. 2005; 6: 729-742.
- Velázquez-Pérez L, Cruz GS, Santos-Falcón N, Enrique Almaguer Mederos L, Escalona Batallan K, Rodríguez Labrada R et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett*. 2009; 454: 157-160.
- Saleem Q, Choudhry S, Mukerji M, Bashyam L, Padma MV, Chakravarthy A et al. Molecular Analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet*. 2000; 106: 179-187.
- Velázquez-Pérez L, García R, Santos FN, Paneque HM, Medina HE, Hechavarría PR. Epidemiology of Cuban hereditary ataxias. *Rev Neurol*. 2001; 32: 606-611.
- Alonso E, Martínez-Ruano L, DeBiase I, Mader C, Ochoa A, Yescas P et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord*. 2007; 22: 1050-1053.
- Magaña JJ, Tapia-Guerrero YS, Velázquez-Pérez L, Cerecedo-Zapata CM, Maldonado-Rodríguez M, Jano-Ito J et al. Analysis of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: Epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. *Clin Genet*. 2014; 85: 159-165.
- Magaña JJ, Vergara MD, Sierra-Martínez M, García-Jiménez E, Rodríguez-Antonio F, Gómez M del R et al. Molecular analysis of the CAG repeat among patients with Type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gac Med Mex*. 2008; 144: 413-418.
- Wadia NH, Swami RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain*. 1971; 94: 359-374.
- Velázquez-Pérez L, Seifried C, Santos-Falcón N, Abele M, Ziemann U, Almaguer LE et al. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol*. 2004; 56: 444-447.
- Velázquez-Pérez L, Seifried C, Abele M, Wirjatijasa F, Rodríguez-Labrada R, Santos-Falcón N et al. Saccade velocity is reduced in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120: 632-635.
- Velázquez Pérez L, Sanchez Cruz G, Canales Ochoa N, Rodríguez Labrada R, Rodríguez Díaz J, Almaguer Mederos L et al. Electrophysiological features in patients and presymptomatic relatives with spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol Sci*. 2007; 263: 158-164.
- Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Sánchez-Cruz G, Fernández-Ruiz J, Montero JM et al. Progression markers of Spinocerebellar ataxia 2. A twenty years neurophysiological follow up study. *J Neurol Sci*. 2010; 290: 22-26.
- Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Canales-Ochoa N, Galicia-Polo L, Haro-Valencia R, Sánchez-Cruz G et al. Subtle REM Sleep Abnormalities in presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *Mov Disord*. 2011; 26: 347-350.
- Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laff

- ita-Mesa JM. A Comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum*. 2011; 10 (2): 184-198.
19. Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, Hanson M, Nutt JG, Singleton AA et al. Profile of families with parkinsonism predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov Disord*. 2004; 19: 622-629.
  20. Simon-Sánchez J, Hanson M, Singleton A, Hernández D, McInerney A, Nussbaum R et al. Analysis of SCA-2 and SCA-3 repeats in Parkinsonism: evidence of SCA-2 expansion in a family with autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2005; 382: 191-194.
  21. Velázquez-Pérez L, Fernández-Ruiz J, Díaz R, González RP, Ochoa NC, Cruz GS et al. Spinocerebellar ataxia type 2 olfactory impairment shows a pattern similar to other major neurodegenerative diseases. *J Neurol*. 2006; 253: 1165-1169.
  22. Reynaldo-Armiñán RD, Reynaldo-Hernández R, Panque-Herrera M, Prieto-Avila L, Pérez-Ruiz E. Mental disorders in patients with spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Rev Neurol*. 2002; 35: 818-821.
  23. Fernández-Ruiz J, Velázquez-Pérez L, Díaz R, Drucker-Colyn R, Pérez-González R, Canales BN. Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychologia*. 2007; 45: 2692-2698.
  24. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Canales-Ochoa N, Montero JM, Sánchez-Cruz G, Aguilera R et al. Progression of early features of spinocerebellar ataxia type 2 in individuals at risk: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (5): 482-489.
  25. Gierga K, Burk K, Bauer M, Orozco Díaz G, Auburger G, Schultz C et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol*. 2005; 109: 617-631.
  26. Rub U, Del Turco D, Burk K, Díaz GO, Auburger G, Mittelbronn M et al. Extended pathoanatomical studies point to a consistent affection of the thalamus in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005; 31: 127-140.
  27. Rub U, Seidel K, Ozerden I, Gierga K, Brunt ER, Schols L et al. Consistent affection of the central somatosensory system in spinocerebellar ataxia type 2 and type 3 and its significance for clinical symptoms and rehabilitative therapy. *Brain Res Rev*. 2007; 53: 235-249.
  28. Ying SH, Choi SI, Lee M, Perlman SL, Baloh RW, Toga AW et al. Relative atrophy of the flocculus and ocular motor dysfunction in SCA2 and SCA6. *Ann NY Acad Sci*. 2005; 1039: 430-435.
  29. Hoche F, Seidel K, Brunt ER, Auburger G, Schols L, Burk K et al. Involvement of the auditory brainstem system in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2), type 3 (SCA3) and type 7 (SCA7). *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008; 34: 479-491.
  30. Rub U, Schultz C, Del Tredici K, Gierga K, Reifemberger G, de Vos RA et al. Anatomically based guidelines for systematic investigation of the central somatosensory system and their application to a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) patient. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2003; 29: 418-433.
  31. Huynh DP, Del Bigio MR, Ho DH, Pulst SM. Expression of ataxin-2 in brains from normal individuals and patients with Alzheimer's disease and spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol*. 1999; 45: 232-241.
  32. Sánchez-Cruz G, Velázquez-Pérez L, Gómez-Peña L, Martínez-Góngora E, Castellano-Sánchez G, Santos-Falcón N. Dysautonomic features in patients with Cuban type 2 spinocerebellar ataxia. *Rev Neurol*. 2001; 33: 428-434.
  33. Tan EK, Ashisawa T. Genetic testing in spinocerebellar ataxias: Defining a clinical role. *Arch Neurol*. 2001; 58: 191-195.
  34. Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, Sasaki H et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet*. 1996; 14: 277-284.
  35. Magaña JJ, Velázquez-Pérez L, Cisneros B. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical presentation, molecular mechanisms, and therapeutic perspectives. *Mol Neurobiol*. 2013; 47: 90-104.
  36. Sahba S, Nechiporuk A, Figueroa KP, Nechiporuk T, Pulst SM. Genomic structure of the Human Gene for spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) on chromosome 12q24.1. *Genomics*. 1998; 47: 359-364.
  37. Mao R, Aylsworth AS, Potter N, Wilson WG, Breningstall G, Wick MJ et al. Childhood-onset ataxia: testing for large CAG-repeats in SCA2 and SCA7. *Am J Med Genet*. 2002; 110: 338-345.
  38. Andrés AM, Lao O, Soldevila M, Calafell F, Bertranpetit J. Dynamics of CAG repeat loci revealed by the analysis of their variability. *Hum Mut*. 2002; 21: 61-70.
  39. Laffita-Mesa JM, Velázquez-Pérez LC, Santos Falcón N, Cruz-Mariño T, González Zaldívar Y, Vázquez Mojena Y et al. Unexpanded and intermediate CAG polymorphisms at the SCA2 locus (ATXN2) in the Cuban population: Evidence about the origin of expanded SCA2 alleles. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20: 41-49.
  40. Fernández M, McClain ME, Martínez RA, Snow K, Lipe H, Ravits J et al. Late-onset SCA2: 33 CAG repeats are sufficient to cause disease. *Neurology*. 2000; 55: 569-572.
  41. Dorschner MO, Barden D, Stephens K. Diagnosis of five spinocerebellar ataxia disorders by multiplex amplification and capillary electrophoresis. *J Mol Diagn*. 2002; 4: 108-113.
  42. Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, Davis MB, Veneziano L, Mantuano E et al. The role of SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families: frequency, clinical and genetics correlates. *Brain*. 1998; 121: 459-467.
  43. Pulst SM, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velázquez L et al. Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain*. 2005; 128: 2297-2303.
  44. Simon DK, Zheng K, Velázquez L, Figueroa KP, Falcon N, Almaguer LE, Pulst SM. Mitochondrial complex I gene variant associated with early age of onset in SCA2. *Arch Neurol*. 2007; 64: 1042-1044.
  45. Hayes S, Turecki G, Brisebois K, Lopes-Cendes I, Gaspar C, Riess O et al. CAG repeat length in RAI1 is associated



- with age at onset variability in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1753-1758.
46. European Community Huntington Disease Collaborative Study Group. Ethical and social issues in presymptomatic testing for Huntington's disease: A European Community collaborative study. *J Med Genet.* 1993; 30: 1028-1035.
  47. Sequeiros J. Protocolo geral do Programa Nacional de Teste Preditivo e Aconselhamento Genético na Doença de Machado-Joseph. In: Sequeiros J, ed. *O Teste Preditivo da Doença de Machado-Joseph.* Porto: UnIGene, IBMC; 1996. pp. 123-149.
  48. Handyside A, Kontogianni E, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature.* 1990; 344: 768-770.
  49. Moutou C, Nicod JC, Gardes N, Viville S. Birth after pre-implantation genetic diagnosis (PGD) of spinocerebellar ataxia 2 (Sca2). *Prenat Diagn.* 2008; 28 (2): 126-130.
  50. Paneque HM, Prieto AL, Reynaldo RR, Cruz MT, Santos FN, Almaguer ML et al. Psychological Aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Commun Genet.* 2007; 10: 132-139.
  51. Paneque HM, Lemos C, Escalona K, Prieto L, Reynaldo R, Velázquez M et al. Psychological follow-up of presymptomatic genetic testing for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Cuba. *J Genet Counsel* 2007; 16: 469-479.
  52. Cruz Mariño T, Velázquez Pérez L, González Zaldívar Y, Aguilera Rodríguez R, Velázquez Santos M, Vázquez Mojena Y et al. The Cuban Program for Predictive Testing of SCA2: 11 years and 768 individuals to learn from. *Clin Genet.* 2013; 83: 518-524.
  53. Pérez-Ávila I, Fernández-Vieitez JA, Martínez-Góngora E, Ochoa-Mastrapa R, Velázquez-Manresa MG. Effects of a physical training program on quantitative neurological indices in mild stage type 2 spinocerebellar ataxia patients. *Rev Neurol.* 2004; 39: 907-910.