

ATAXIA CRÓNICA EN PEDIATRÍA

RICARDO ERAZO TORRICELLI

Neurología pediátrica, Universidad de Chile, Chile

Resumen Las ataxias crónicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, que afectan al niño a diferentes edades. Así las formas congénitas, generalmente no progresivas, se observan desde los primeros meses de vida y se expresan por hipotonía y retraso motor, mucho antes de que la ataxia se haga evidente. La resonancia magnética cerebral puede ser diagnóstica en algunos cuadros, como ocurre con el síndrome de Joubert. El grupo de ataxias hereditarias progresivas, en constante expansión, suelen comenzar después del período del lactante. Los signos clínicos destacables son la apraxia ocular y la inestabilidad de la marcha que pueden asociarse a telangiectasias oculocutáneas (ataxia-telangiectasia) o a neuropatía sensitiva (ataxia de Friedreich). En esta revisión se describen en forma sucinta las ataxias congénitas y en forma más detallada las causas principales de ataxias hereditarias progresivas autosómicas recesivas, autosómicas dominantes y mitocondriales. Se destaca la importancia del estudio genético, que es la clave para lograr el diagnóstico en la mayoría de estas enfermedades. Aunque aún no hay tratamiento para la mayoría de las ataxias hereditarias progresivas, algunas sí lo tienen, como la enfermedad de Refsum, déficit de vitamina E, déficit de Coenzima Q10, por lo cual el diagnóstico en estos casos es aún más relevante. En la actualidad, el diagnóstico de los cuadros de ataxia hereditaria del niño aún no tratable es fundamental para lograr un manejo adecuado, determinar un pronóstico preciso y dar a la familia un consejo genético oportuno.

Palabras clave: ataxias crónicas, autosómica recesiva, autosómica dominante, congénitas, mitocondriales, ataxia de Friedreich

Abstract *Chronic ataxia in childhood.* Chronic ataxias are an heterogeneous group of disorders that affect the child at different ages. Thus, the congenital forms, generally non progressive are observed from first months of life and are expressed by hypotonia and motor delay long before the ataxia became evident. The cerebral magnetic resonance images (MRI) may be diagnostic in some pictures like Joubert syndrome. The group of progressive hereditary ataxias, usually begin after the infant period. The clinical signs are gait instability and ocular apraxia that can be associated with oculocutaneous telangiectasias (ataxia-telangiectasia) or with sensory neuropathy (Friedreich ataxia). In this review are briefly described congenital ataxias and in more detailed form the progressive hereditary ataxias autosomal recessive, autosomal dominants and mitochondrials. The importance of genetic study is emphasized, because it is the key to obtain the diagnosis in the majority of these diseases. Although now there are no treatments for the majority of progressive hereditary ataxias, some they have like Refsum disease, vitamine E deficiency, Coenzyme Q10 deficiency and others, thus the diagnosis in these cases is even more important. At present the diagnosis of childhood hereditary ataxia not yet treatable is fundamental to obtain suitable handling, determine a precise outcome and to give to the family an opportune genetic counseling.

Key words: chronic ataxia, congenital, autosomal recessive, autosomal dominant, mitochondrial, Friedreich's ataxia

La ataxia se define como la alteración de la postura y del control de los movimientos voluntarios y se genera por disfunción del cerebelo y sus vías¹.

La ataxia aguda es la más común, pero la ataxia crónica tiene gran relevancia por su frecuente severidad y multiplicidad de causas, que requiere múltiples estudios para lograr la confirmación del diagnóstico etiológico en cada caso.

Para facilitar la aproximación clínica en un niño con ataxia crónica hay que precisar respecto a su momento de

aparición: congénita o adquirida; respecto a su evolución: progresiva o no progresiva; y en relación a su etiología: hereditaria o no hereditaria.

En los últimos 15 años se ha producido un gran avance en la descripción de nuevos cuadros hereditarios con la detección de su defecto genético gracias a lo cual la mayoría de los casos de ataxia crónica hereditaria o genética progresiva han logrado ser identificados. La gran mayoría de las ataxias crónicas del niño corresponden a enfermedades hereditarias progresivas, por lo cual serán descritas con mayor prioridad en esta revisión, realizando una descripción muy sucinta de las ataxias no progresivas.

Ataxias crónicas no progresivas

En este grupo se encuentran las ataxias congénitas y las adquiridas. Clínicamente se manifiestan por ataxia que no varía en el tiempo en forma significativa.

Ataxias congénitas

Las conforman niños con malformaciones congénitas del cerebelo y sus vías. Existen innumerables causas de ataxias congénitas (Tabla 1)².

Todas estas entidades se expresan clínicamente por hipotonía desde el nacimiento y retraso motor. La ataxia se hace evidente sólo después del año de vida en la mayoría de los niños^{2,3}. Sólo describiremos, por su importancia, el síndrome de Joubert.

Síndrome de Joubert.

Entidad de herencia autosómica recesiva, (AR) genéticamente heterogénea⁴ caracterizada por agenesia del vermis cerebeloso y denominada ahora síndrome Joubert y trastornos relacionados, (JSRD) como parte de un grupo de enfermedades que tienen en común una disfunción del cilio primario celular, por lo que se incluye en el grupo de las ciliopatías⁵. Clínicamente se manifiesta por hipotonía, apraxia ocular, protrusión lingual y trastornos respiratorios (hiperventilación, apneas). Más

adelante aparece la ataxia y se hace evidente el retraso mental. El espectro amplio de esta entidad incluye alteraciones retinianas, nefronoptosis y quistes renales. El hallazgo radiológico clásico que orienta al diagnóstico es la forma alargada del IV ventrículo debida a agenesia del vermis cerebeloso, lo que genera el denominado “signo del molar”.

Ataxias adquiridas

Las ataxias crónicas adquiridas, generalmente no progresivas, se producen por un sinnúmero de causas: hipoxia, isquemia pre o post natal, encefalitis infecciosa o post infecciosa, tóxicos o fármacos, tumores, etc., y expresan los signos de las secuelas y por lo tanto generalmente inmodificables después de sufrida algunas de las noxas ya descritas. Todo cuadro aparentemente no progresivo que sufre una exacerbación de los signos, debe ser estudiado para descartar una enfermedad progresiva de origen genético, aunque tenga el diagnóstico de parálisis cerebral atáxica.

Ataxias crónicas progresivas hereditarias

Las ataxias hereditarias progresivas o degeneraciones espinocerebelosas progresivas se clasifican según su forma de herencia en autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y materna (mitocondrial)⁶. De acuerdo a la patogenia molecular se clasifican en trastornos de la reparación del ADN, disfunción mitocondrial, alteración del plegamiento de proteínas y otros (Tabla 2)⁷.

TABLA 1.– Ataxias congénitas no progresivas

<i>Autosómicas recesivas</i>
Síndrome de Joubert
Síndrome de Guillepie
Síndrome de Norman
Síndrome de Hoyeraal Hreidarsson
Síndrome de Pollit
Ataxia congénita tipo Cayman
Hipoplasia cerebelosa congénita e hipogonadismo hipogonadotrófico
Síndrome Dandy-Walker con hemangioma facial
Síndrome de Dandy-Walker con linfedema
Síndrome de Ritscher- Schinzel
<i>Autosómicas dominantes</i>
Síndrome de aplasia cerebelosa congénita
Ataxia cerebelosa congénita + espasticidad + miosis
<i>Ligadas al X</i>
Síndrome de Paine
Síndrome de ataxia congénita con anemia sideroblástica
Síndrome de ataxia congénita con oftalmoplejía externa
Ataxia cerebelosa e hidrocefalia ligada al X

TABLA 2.– Clasificación de ataxias hereditarias progresivas según patogénesis

<i>Defecto de reparación de ADN</i>
AT, AOA1, AOA2, SCAN 1
<i>Disfunción mitocondrial</i>
AF, SANDO, MIRAS, ADVE, IOSCA, ARCA2
<i>Disfunción del desplegamiento de proteínas y chaperona</i>
ARSACS, SMS
<i>Localización errónea del mionúcleo sináptico</i>
ARCA 1
<i>Función alterada del canal de calcio mediado por cloro</i>
ARCA3
<i>Alteración del tráfico vesicular</i>
Ataxia de Salih

Modificado de J Med Genet 2011; 48: 651-9

Clinica

La presentación clínica de los cuadros de ataxia progresiva no son fáciles de detectar precozmente, más aún en el niño, pues aunque la ataxia es el signo más destacable a veces se inicia con otros signos: neuropatía en ataxia de Friedreich, para-paresia espástica en otros cuadros de degeneración espinocerebelosa o aparición simultánea de otros signos además de la ataxia, lo cual suele confundir al clínico. Por eso es importante guiarse también por los signos destacables que anteceden o acompañan a la ataxia para orientar el diagnóstico, lo que se detalla en la Tabla 3. Esto debe complementarse con los estudios genéticos e imagenológicos para precisar el diagnóstico. La existencia de atrofia cerebelosa en la neuroimagen es de gran ayuda para dirigir los estudios.

Ataxias autosómicas recesivas

Existen muchas enfermedades autosómicas recesivas neurodegenerativas en las cuales existe ataxia como signo asociado. Sólo mencionaremos la lipofuscinosis neuronal ceroida en las formas infantil tardía (Jansky-Bielchowski y sus variantes) y juvenil (Spielmeyer Vogt) entidades que deben ser descartadas en niños con atrofia cerebelosa y ataxia, la cual excepcionalmente puede anteceder al compromiso visual. Otras enfermedades heredodegenerativas en que la ataxia no es el signo más relevante no se mencionarán en esta revisión.

TABLA 3.– Orientación diagnóstica de acuerdo a signos clínicos en ataxias AR

Signo clínico predominante	Considerar primero
Neuropatía periférica	AF, ADVE, SANDO, AT, AOA1, AOA2
Espasticidad	ARSACS
Apraxia oculomotora	AT, AOA1, AOA2
Telangiectasias oculocutáneas	AT
Retinitis pigmentosa	ADVE, ER
Corea	AT, AOA1, AOA2
Distonía	AT, AOA2
Crisis epilépticas	ARCA2, IOSCA
Miopatía	SMS
Cataratas	SMS
Retardo mental	AOA1, ARCA2, SMS

Modificado de *J Med Genet* 2011; 48: 651-9

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich (AF) es la causa más frecuente y mejor caracterizada de ataxia progresiva AR⁸. La prevalencia de la FA en Occidente es de 1:29 000, con una frecuencia de portadores de 1:85⁹. Clínicamente comienza antes o cerca de la pubertad y se caracteriza por ataxia cerebelosa y propioceptiva, arreflexia y reflejo plantar extensor. La escoliosis es común y puede ser el primer signo de la enfermedad. La neuropatía sensitiva es un elemento constante y precoz. Además se observa disartria y disfagia en los estadios más avanzados de la enfermedad. La marcha se pierde después de 10 a 15 años de evolución. Una descripción completa del cuadro clínico de la AF fue realizada recientemente por Pandolfo¹⁰. Sesenta por ciento de los pacientes presenta hipertrofia de ventrículo izquierdo que puede evolucionar a miocardiopatía grave y un 15% de los pacientes manifiesta diabetes mellitus. El diagnóstico se confirma al realizar estudio de expansión de tripletes GAA en el gen de la frataxina (FTX) proteína mitocondrial que participa en la homeostasis del hierro a nivel celular. Se ha aplicado tratamiento con idebenona y recombinante de eritropoyetina humana, este último para aumentar la síntesis de frataxina^{11, 12}.

Ataxia hereditaria con deficiencia de vitamina E

El trastorno muestra clínica similar a la ataxia de Friedreich, pero se diferencia por los niveles plasmáticos muy bajos de vitamina E (menos de 3 micromoles/l) en ausencia de malabsorción intestinal o abetalipoproteinemia. Los signos y síntomas comienzan antes de los 20 años con ataxia cerebelosa progresiva, disartria, disminución de reflejos osteotendinosos y trastorno de la sensibilidad vibratoria¹³. La disminución de la agudeza visual y la retinitis pigmentosa pueden ser signos de aparición precoz. El hallazgo de atrofia cerebelosa discreta es observado en el 50 % de los casos. El gen involucrado es la proteína transportadora del alfa tocoferol (TTPA)¹⁴. La correlación genotipo-fenotipo ha demostrado que las mutaciones truncadas producen fenotipos más graves que las mutaciones sin sentido¹⁵. El tratamiento con suplemento de vitamina E detiene el avance de la enfermedad y puede mejorar levemente la ataxia cerebelosa¹⁶.

Ataxia telangiectasia

La forma clásica de la ataxia telangiectasia (AT) de herencia AR se caracteriza por ataxia progresiva que comienza a los 2-3 años de vida. Las telangiectasias oculocutáneas características de la enfermedad aparecen antes de los 6 años de vida. La apraxia oculomotora, que está casi siempre presente y la disartria son signos tempranos en la AT. Pueden observarse reflejos osteotendinosos

disminuidos y distonías/coreoatetosis. La mayoría de los niños pierden la marcha a los 10 años de vida.

Existen signos no neurológicos relevantes en AT, como la inmunodeficiencia que origina infecciones a repetición y trastornos endocrinos (retraso del crecimiento, diabetes mellitus). Además, en un tercio de los pacientes se detecta cáncer, generalmente de tejidos linfoides como leucemia, linfoma¹⁷. La atrofia cerebelosa es grave cuando la signología es florida pero puede no observarse en los estadios iniciales de la enfermedad. En todos los pacientes existe elevación de α -fetoproteína (AFP), déficit de subclases de IgG en el suero y aumento de ruptura cromosómica en cultivos celulares sometidos a radiación ionizante¹⁸.

Los pacientes de la forma clásica de AT fallecen entre la segunda y tercera década debido a neoplasias o insuficiencia respiratoria. Existe una variante leve de AT de inicio tardío que puede no asociarse a telangiectasias oculocutáneas, inmunodeficiencia ni atrofia cerebelosa¹⁹.

La incidencia de AT es de 1:300 000 recién nacidos vivos²⁰. Incluyendo las variantes, la incidencia en Holanda es de 1:180 000²¹. El gen afectado es el ATM (gen AT mutado) que codifica una proteína denominada ATM creatinquinasa, responsable de reparar el ADN dañado a causa de procesos metabólicos o agentes tóxicos externos, mediante la fosforilación de sustratos clave involucrados en la reparación del ADN²². Si no es imposible reparar el ADN, se genera un mecanismo de apoptosis que elimina estas células dañadas. Así ATM ayuda a mantener la integridad del genoma y minimizar el riesgo de cáncer y neurodegeneración.

Aunque no existe tratamiento para AT, sí se recomienda disminuir al máximo la exposición de los pacientes a radiaciones ionizantes (exámenes radiológicos, radioterapia y fármacos quimioterápicos radiomiméticos) para reducir el riesgo de cáncer.

Ataxia con apraxia ocular tipo 1

La ataxia con apraxia ocular tipo 1 (AOA1) es un cuadro AR similar a la AT pero se diferencia por no tener elevación de α -fetoproteína ni inmunodeficiencia asociada²³. Se caracteriza por ataxia de inicio precoz asociada a atrofia cerebelosa en la resonancia magnética, corea y neuropatía sensitivomotora grave. La apraxia oculomotora (OMA), definida como la disociación cabeza-ojo durante el movimiento cefálico lateral voluntario, sello de este cuadro, se observa en el 80 % de los casos.

Al inicio los signos predominantes son ataxia y corea (sin OMA) y finalmente la neuropatía sensitivomotora comanda el cuadro clínico. Después de 10-15 años de evolución de la enfermedad se hace evidente hipoalbuminemia e hipercolesterolemia en más del 80% de los casos. En promedio, los pacientes pierden la

marcha a los 11 años de evolución. Puede asociarse retardo mental en un porcentaje significativo de los pacientes. En estudio realizado en Francia se detectó 9.1% de AOA1, en el grupo de pacientes en quienes se descartó AT²⁴.

AOA1 es producida por mutación del gen *APT*X que codifica la proteína aprataxina, cuya función se relaciona con la reparación del ADN²⁵ y recientemente se demostró que se localiza en la mitocondria y preserva la función mitocondrial²⁶.

Ataxia con apraxia ocular tipo 2

La ataxia con apraxia oculomotora tipo 2 (AOA2) de herencia AR, se caracteriza por ataxia y neuropatía sensitivomotora de inicio entre los 3-30 años²⁷. La OMA está presente sólo en la mitad de los casos o aún menos. Incluso, en una serie de 19 pacientes el estrabismo convergente fue más frecuente que OMA²⁸. Puede existir distonías y temblor. A diferencia de AOA1, los movimientos anormales persisten en el tiempo. Puede asociarse leve déficit cognitivo²⁸.

La atrofia cerebelosa marcada en la resonancia magnética es un hallazgo constante y precoz. Característicamente se detecta niveles séricos altos de AFP, constituyendo un buen marcador biológico de AOA2. Como la elevación de AFP también se observa en AT, debe descartarse esta entidad antes de diagnosticar AOA2. El gen mutado en AOA2 es el *SET*X que codifica la proteína senataxina, una helicasa que tiene gran homología con la proteína Sen1p²⁹. Tiene un papel en la reparación de ADN en respuesta a stress oxidativo³⁰.

Síndrome de Cockayne

El síndrome de Cockayne es un cuadro similar al xeroderma pigmentoso y se produce también por falla en la reparación del ADN³¹. Clínicamente destaca foto-sensibilidad, talla baja, oligodontia, retardo mental, neuropatía y atrofia óptica³². La neuroimagen puede mostrar calcificaciones de ganglios basales y menos frecuentemente leucodistrofia³³. El síndrome de Cockayne se produce por mutaciones en los cromosomas 5(CNK1 o ERCC8) o 10(ERCC6)³⁴.

Xeroderma pigmentoso

Cuadro de fotosensibilidad de la piel más malignidades cutáneas. La presencia de eritema facial por exposición al sol más manchas tipo pecas en la piel (queratosis actínica) antes de los 2 años de vida es indispensable para el diagnóstico³⁵. La fotofobia y queratitis son signos oculares muy frecuentes. El compromiso neurológico se observa en el 18% de los casos: retardo mental, espasticidad o ataxia

y microcefalia. Este cuadro puede producirse por múltiples mutaciones, pero las más frecuentes son *XPA*, *XPC* y *ERCC2*. Las mutaciones alteran la reparación del ADN al no eliminar los dímeros de timina producidos por la radiación ultravioleta (UV) que rompen la estructura normal del ADN³⁶. El diagnóstico puede hacerse por detección de quiebres del ADN en cultivos celulares expuestos a radiación UV o por detección de la mutación. Para disminuir el riesgo de neoplasias cutáneas se debe proteger a los pacientes de la exposición al sol y usar tratamientos dermatológicos específicos.

Síndrome de neuropatía atáxica sensitiva, disartria y oftalmoparesia (SANDO) y síndrome de ataxia recesiva mitocondrial (MIRAS)

Estos dos síndromes atáxicos, SANDO y MIRAS, tienen en común el tener la misma alteración molecular subyacente. SANDO comienza en la edad adulta y se caracteriza por neuropatía atáxica sensitiva grave con disartria y oftalmoparesia externa progresiva (PEO)³⁷. MIRAS se inicia entre los 5-41 años³⁸ y se caracteriza por ataxia sensitiva, hipo o arreflexia de extremidades inferiores, neuropatía y epilepsia³⁹. La resonancia magnética muestra alteraciones de sustancia blanca y tálamos o leve atrofia cerebelosa y señal hiperintensa de los núcleos dentados. SANDO y MIRAS son causadas por mutaciones del gen de polimerasa γ (POLG1)³⁹. Dos mutaciones (W748S y A467T) se asocian específicamente con MIRAS. Esta entidad es la causa más frecuente de ataxia autosómica recesiva en Finlandia debido a mutación fundadora³⁸.

Las mutaciones de POLG1 se relacionan con una amplia variedad de fenotipos neurodegenerativos, como la oftalmoplejia externa crónica progresiva aislada, el síndrome de Alpers del lactante, síndromes hepatocerebrales y ataxia espinocerebelosa con epilepsia (SCAE)³. Shicks y col. encontraron la mutación POLG1 con bastante frecuencia (11.3%) en una cohorte de 80 pacientes. Los autores sugieren secuenciar el gen POLG en pacientes atáxicos sin AF y sin SCA con oftalmoparesia progresiva, trastornos psiquiátricos y/o neuropatía axonal³⁹.

POLG1 codifica el ADN mitocondrial (ADNmt) polimerasa γ que tiene un rol en la replicación del ADNmt. La patogénesis de las enfermedades relacionadas con POLG implica daño secundario del ADNmt en la forma de deleciones múltiples y/o deplecciones cuantitativas tejidos específicas³⁹. Estos defectos producen falla en la energía celular y finalmente muerte neuronal⁴⁰. Es importante tomar precauciones en los pacientes con mutación POLG1 y epilepsia, pues el uso de ácido valproico puede desencadenar insuficiencia hepática⁴⁰.

Síndrome de Marinesco-Sjogren

El síndrome de Marinesco-Sjogren (SMS) se caracteriza por ataxia y atrofia cerebelosa, cataratas de inicio precoz, retraso psicomotor, hipotonía, debilidad y atrofia muscular progresiva con aumento de creatinquinasa sérica (CK)⁴¹. Se asocia hipogonadismo hipogonadotrófico, alteraciones esqueléticas, talla baja y estrabismo⁴².

El SMS es producido por mutación del gen *SIL1*, que codifica una proteína que interactúa con el dominio ATPasa GRP78 (HPA5), una chaperona molecular que actúa en el retículo endoplásmico, necesaria para el adecuado plegamiento de las proteínas⁴³.

Ataxia cerebelosa autosómica recesiva tipo 1

La ataxia cerebelosa autosómica recesiva tipo 1 (ARCA1) se caracteriza por ataxia pura de inicio relativamente tardío (17-41 años) y progresión lenta. La neuroimagen muestra atrofia cerebelosa⁴⁴. El gen identificado es el *SYNE1*, que codifica la proteína espectrina, de 8797 aminoácidos. En el ser humano, SYNE1 se expresa principalmente en cerebelo. Es una proteína de la familia espectrina cuya función común es conectar la membrana plasmática con el citoesqueleto de actina⁴⁴.

Ataxia cerebelosa autosómica recesiva tipo 2

La ataxia cerebelosa autosómica recesiva tipo 2 (ARCA2) se caracteriza por ataxia de inicio en la infancia asociada a atrofia cerebelosa. Se asocia intolerancia al ejercicio e hiperlactacidemia⁴⁵, pero no se detectó deficiencia muscular de Co Q10⁴⁶.

ARCA2 se origina por mutación en el dominio AARF que contiene kinasa 3, que ejerce función de chaperona en el complejo *BC1 like* (CABC1) que codifica una proteína mitocondrial requerida para la síntesis de Co Q10⁴⁶. El déficit de esta proteína provoca un déficit secundario de Co Q10. No se ha demostrado una respuesta significativa al tratamiento con Co Q10 en los pacientes con ARCA2.

Ataxia cerebelosa autosómica recesiva tipo 3 causada por mutación en ANO 10

La ataxia cerebelosa autosómica recesiva tipo 3 causada por mutación en ANO10 (ARCA3) ha sido descrita recientemente y se caracteriza por ataxia pura de inicio entre los 15-45 años asociada a atrofia cerebelosa. En algunos pacientes se observó además compromiso de motoneurona inferior⁴⁷.

Ataxias autosómicas recesivas de origen metabólico

Este grupo de ataxias corresponde a entidades de origen metabólico, algunas de las cuales tienen tratamiento.

En esta revisión no se describirá específicamente estos cuadros, excepto la enfermedad de Refsum.

Enfermedad de Refsum

La enfermedad de Refsum es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por ataxia de curso progresivo. Se asocia a una tríada clásica de ictiosis, retinitis pigmentosa y neuropatía. En esta enfermedad hay una falla en la degradación del ácido fitánico producida por déficit de la enzima CoA fitánico hidroxilasa originada por mutación del gen PHYH^{49, 50}. El tratamiento basado en la estricta reducción del aporte de ácido fitánico en la dieta puede mejorar significativamente la neuropatía periférica y la ataxia⁵⁰.

Ataxias progresivas autosómicas dominantes o atrofas espinocerebelosas (AEC)

Los cuadros de ataxia autosómica dominante por atrofia espinocerebelosa (AEC) constituyen la casi totalidad del grupo AD y están en permanente crecimiento. Actualmente hay más de 30 genotipos bien identificados pero sólo en el 60-75% de los casos se identifica la mutación genética⁵¹. Si bien en 1984 Anita Harding propuso una clasificación de las EAC en tipos I, II y III de acuerdo a su signología clínica⁵², ahora se emplea la clasificación genética de acuerdo a la mutación que individualiza cada cuadro de EAC, que se han enumerado de acuerdo al orden cronológico del descubrimiento del locus mutado desde AEC1 a AEC 36⁵³ (Tablas 4A y 4B).

La gran mayoría de las EAC se inician en edad adulta por lo cual su importancia en pediatría es menos relevante⁵⁴.

Más que representar una deficiencia enzimática, varias de las AEC se producen por expansión de repeticiones de trinucleótidos (o pentanucleótidos como en el caso de AEC 10) La tripleta más común es la CAG (AEC^{1, 2, 3, 6, 7, 17}) también afectada en la atrofia dentadorubropalidoluisiana (ADRPL) La expansión de CAG superior a 36 repeticiones produce la enfermedad⁵⁵. Como ocurre en muchas enfermedades por expansión de repeticiones en AEC existe también el fenómeno de la anticipación de acuerdo a la cual la enfermedad se expresa cada vez más tempranamente y muestra fenotipos más graves en generaciones sucesivas⁵⁵.

La clínica de las diferentes AEC es muy similar en la mayoría de los casos: neuropatía periférica, signos piramidales y movimientos anormales. Más raramente puede observarse demencia (AEC2) o pérdida visual por retinopatía (AEC7)^{56, 57}. Por la imbricación de la signología en las AEC, el único método diagnóstico seguro es el estudio genético. La primera descripción de las AEC se realizó en la década del 70 en familias portuguesas

de las islas Azores bajo el nombre de enfermedad de Machado Joseph, ahora identificada como AEC3⁵⁸, la AEC más frecuente, llegando a constituir el 21 a 48 % en algunos países^{58, 59}. En AEC3 se produce una expansión anormal de las repeticiones de trinucleótidos CAG del gen *ATXN3*, lo cual altera la proteína ataxina 3, que se acumula en exceso a nivel celular, causando daño neuronal. Le sigue en frecuencia AEC 6 con el 15-17% del total de AEC⁶⁰. La AEC 2 también es bastante frecuente constituyendo el 6-18% de las AEC⁵⁹ y tiene diferentes formas clínicas dependiendo del número de repeticiones de la ataxina 2 (*ATX2*). Así, cuando hay 200 repeticiones, la enfermedad se presenta en la lactancia con hipotonía, espasmos masivos y retinitis pigmentosa⁶¹, y cuando hay 33 repeticiones se produce ataxia de inicio tardío con movimientos sacádicos lentos⁶².

Las AEC no tienen tratamiento más que sintomático, con uso de L-Dopa para movimientos anormales, baclofeno para la espasticidad y fisioterapia. Actualmente existen varias investigaciones en curso para probar el efecto de algunos tratamientos específicos para AEC3^{63, 64}.

Ataxias mitocondriales

En este grupo se encuentran entidades de herencia diferente: autosómica recesiva por mutación en el ADN nuclear en el caso de la AF y mutaciones *POLG1*, (ya descritas anteriormente en esta revisión), déficit de Coenzima Q10 y la mayoría de los Síndromes de Leigh; herencia materna en los cuadros de MELAS, MERRF, NARP, MILS; y presentación esporádica en el caso del síndrome de Kearns-Sayre (SKS). Se describirá el déficit primario de Co Q10, NARP y SKS, en los cuales la ataxia tiene mayor relevancia.

Síndrome de NARP

El síndrome de NARP es clínicamente heterogéneo pero frecuentemente se caracteriza por ataxia cerebelosa, neuropatía sensitivo-motora y ceguera nocturna.

Se produce por mutación puntual en el nucleótido 8993 del gen del ADNmt que codifica la ATPasa 6 del ADNmt⁶⁵. El síndrome de Leigh materno (MILS) se produce por la misma mutación pero presenta expresión clínica mucho más grave y de aparición precoz en el lactante, cuando el porcentaje de mutaciones supera el 90%⁶⁶. Esto demuestra la expresividad clínica variable de la mutación 8993 del ADNmt.

Déficit primario de coenzima Q 10 (Co Q10)

El déficit primario de Co Q10 puede producir cuadros de miopatía, encefalomiopatía, síndrome de Leigh, ataxia

TABLA 4A.– Características clínicas de ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes

Trastorno	Características	Locus gen	Proteína
AEC1	Signos piramidales, neuropatía periférica	6p22	Repetición AEC, ataxina-1
AEC2	Movim. sacádicos lentos, mioclonías, arreflexia	12q24	Repetición AEC, ataxina-2
AEC3	Mov. sacádicos lentos, mirada fija, neuropatía	14q32	Repetición AEC, ataxina-3 (EMJ1)
AEC4	Neuropatía sensitiva	16q22	
AEC5	Inicio precoz y progresión lenta	11q13.2	β espectrina III
AEC6	Inicio muy tardío, compromiso leve.	19p13	Subunidad canal calcio α 1A
AEC7	Degeneración macular	3p12	Repetición CAG, ataxina - 7
AEC8	Enfermedad leve	13q21	Repetición CGT ARN antisentido?
AEC9	No asignada		
AEC10	Crisis parciales complejas o generalizadas	22q13	Repetición ATTCT
AEC11	Enfermedad leve	15q14	Tubulina kinasa-2 Tau
AEC12	Temblor, demencia	5q31-q33	Repetición CAG en 5', fosfatasa 2 ^a
AEC13	Retardo mental	19q13	Bloqueo de voltaje canal de potasio
AEC14	Inicio temprano y mioclonías	19q13	γ proteinquinasa C
AEC15	Lentamente progresiva	3p24.2	Receptor 1 de inositol trifosfato 1
AEC16	Se considera el mismo trastorno que AEC 15	3p26.2	Receptor 1 de inositol trifosfato 1
AEC17	Ataxia de la marcha, demencia	6q27	Repeticiones CAG, proteína enlace TATA
AEC18	S. piramidales, debilidad, neuropatía sensitiva axonal	7q22-q32	

Modificado de: *The spinocerebellar ataxias. UpToDate 2012*

TABLA 4 B.– Características clínicas de ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes

Trastorno	Características	Locus	Proteína
AEC19	Compromiso cognitivo; alélico con AEC22	1p21-q21	
AEC20	Temblor palatino, disfonía	11p13-q11	
AEC21	Signos extrapiramidales	7p21.3-ap15.1	
AEC22	Alélico con AEC19	1p21-q23	
AEC23	Déficit sensitivo distal	20p13-p12.3	Prodinorfina
AEC24	Herencia recesiva; redesignada como AEC4	1p36	
AEC25	Neuropatía sensitiva, tics faciales	2p21-p13	
AEC26	Ataxia cerebelosa pura	19p13.3	
AEC27	Compromiso cognitivo	13q34	
AEC28	Ptosis y oftalmoparesia	18p11.21	Subunidad catalítica AFG3L2 de proteasa mitocondrial AAA
AEC29	Ataxia no progresiva de inicio precoz. Variante alélicas de AEC15	3p26	
AEC30	Ataxia pura lentamente progresiva	4q34.3-q35.1	
AEC31	Hipotonía	16q21	Repeticiones TGGAA de gen BEAN
AEC32	Compromiso cognitivo, azoospermia.		
AEC33	No asignada		
AEC34	Lesiones dérmicas(placas ictiosiformes)		
AEC35	Ataxia lentamente progresiva de inicio tardío	20p13	Transglutaminasa 6
AEC36	T. de motoneurona y disartria.Inicio tardío	20p13	Repeticiones GGCCTG, NOP65
ADRPL	Corea, crisis, mioclonías, demencia	12p	Repeticiones CAG, atrofina-1
ADRPL=atrofia dentado-rubro-palido-luysiana			

Modificado de: *The spinocerebellar ataxias. UpToDate 2012*

cerebelosa y compromiso multisistémico, pero la expresión clínica más frecuente es la ataxia⁶⁷. Existe una presentación familiar y otra infantil. Ambas se asocian a déficit muscular de Coenzima Q 10⁶⁷⁻⁶⁹. En ambos tipos de presentación la suplementación de Co Q10 produce significativa mejoría de la signología clínica, especialmente en los niños⁶⁷⁻⁶⁹.

Síndrome de Kearns-Sayre

Enfermedad mitocondrial producida por gran deleción del ADN mt⁷⁰ que en el 95% de los casos tiene ocurrencia esporádica⁷¹. Se caracteriza por ataxia progresiva de inicio antes de los 20 años, oftalmoplejía externa y retinitis

pigmentaria. Además se agregan bloqueo AV completo, hiperproteínorraquia e hiperlactacidemia.

Destaca también talla baja, hallazgo común de la mayoría de las enfermedades mitocondriales. Los signos iniciales más invalidantes son la ataxia y la ptosis bpalpebral que puede llegar a ser casi total. En nuestra casuística de 5 niños se observó comienzo antes de los 5 años en todos, presencia de retinitis pigmentaria en 1 niño y bloqueo AV completo en 4 niños (3 antes de los 10 años). La deleción única del ADNmt produce generalmente manifestaciones no neurológicas en los primeros años de vida en la forma de síndrome de Pearson (SP)⁷² y solo después de los 4-5 años la signología neurológica es evidente (SKS). No hay tratamiento específico para el

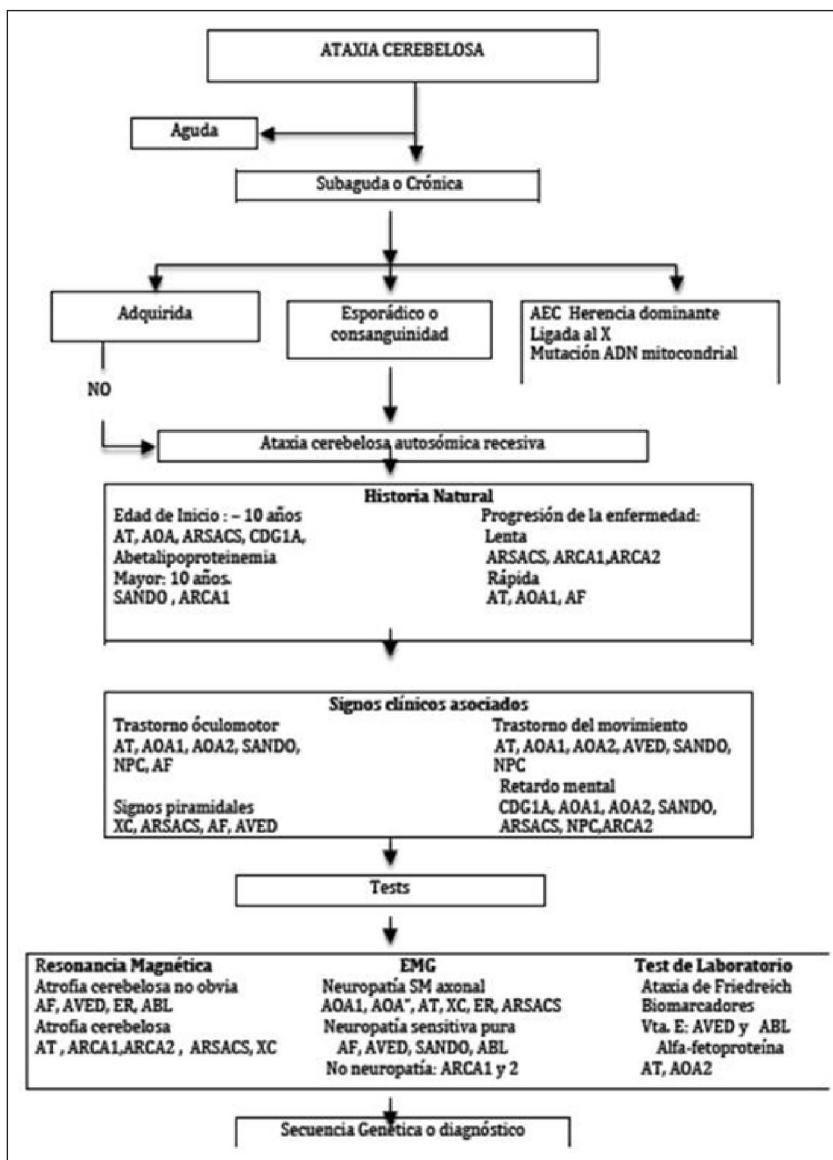


Fig. 1

SKS, pero el uso de coenzima Q10 y de ácido fólico ha demostrado ser útil. Esto cobra más relevancia después de demostrarse la existencia de déficit de ácido fólico en el SKS⁷³.

La enorme cantidad de cuadros de ataxia crónica existentes, la mayoría de los cuales se describieron en esta revisión, nos obliga a ser rigurosos al momento de enfrentar un niño con ataxia crónica, ubicándolo con las herramientas entregadas por la anamnesis acuciosa, en el grupo de ataxias congénitas progresivas o no progresivas; en segundo lugar determinar el tipo de herencia sospechada, de acuerdo a los antecedentes familiares/genograma y en tercer lugar por las características clínicas de cada paciente que permiten acercarse al diagnóstico correcto. Esto nos permite estrechar el espectro de posibilidades diagnósticas, pues si se sospecha herencia autosómica dominante deberá hacerse estudio genético para AEC; si el genograma orienta a herencia autosómica recesiva deberá descartarse en primer lugar la ataxia de Friedreich por ser la enfermedad más frecuente y las entidades potencialmente tratables, como el déficit de Co Q10, el déficit de vitamina E, enfermedad de Refsum y otras. Si la herencia es materna, se deberá descartar enfermedades mitocondriales secundarias a defecto primario en el ADN mt. Es útil utilizar un flujograma para guiar el estudio de este grupo extenso y complejo de ataxias crónicas que con seguridad continuará expandiéndose⁷⁴ (Fig. 1).

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

- Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and Management of early and late onset cerebellar ataxia. *Clin Genet* 2007; 71: 12-24.
- Eirís-Puñal J, Gómez-Lado C, Castro-Gago M. Ataxias congénitas no progresivas. *Rev Neurol* 2006; 43: 621-9.
- Ruggieri VL, Arberas CL. Ataxias hereditarias. *Rev Neurol* 2000; 31: 288-96.
- Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome and related disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, (eds). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.
- Gorden NT, Arts HH, Coene KL, et al. CC2C2A is mutated in Joubert syndrome and interacts with the ciliopathy-associated basal body protein CEP 290. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 559-71.
- Opal P, Zoghbi HY. Overview of the hereditary ataxias. *UpToDate Apr* 2012.
- Vermmer S, van de Warrenburg BPC, Willensen MAAP, et al. Autosomal recessive cerebellar ataxias: the current state of affairs. *J Med Genet* 2011; 48: 651-9.
- Campuzano V, Montermini L, Moltó MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423-7.
- Cossee M, Schmitt M, Campuzano V, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7452-7.
- Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* 2009; 256 (Suppl 1): 3-8.
- Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 878-86.
- Boesch S, Sturm B, Hering S, et al. Friedreich's ataxia: clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin. *Ann Neurol* 2007; 62: 521-4.
- Cavaliere L, Ouahchi K, Kayden HJ, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 301-10.
- Ouahchi K, Arita M, Kayden H, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 1995; 9: 141-5.
- Mariotti C, Gellera C, Bimoldi M, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. *Neurol Sci* 2004; 25: 130-7.
- Gabsi S, Goulder-Khola N, Belal S, et al. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 2001; 8: 477-81.
- Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)* 2004; 3: 1187-96.
- Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology* 2009; 73: 430-7.
- Woods CG, Bunday SE, Taylor AM. Unusual features in the inheritance of ataxia telangiectasia. *Hum Genet* 1990; 84: 555-62.
- Verhagen MM, Hiel JA, Abdo WF, et al. Ataxia telangiectasia: the clinical spectrum. *Tijdschrift voor Neurologie Neurochirurgie* 2009; 110: 3-12.
- Savitsky K, Bar-Shira A, Guilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-53.
- Bredemeyer AL, Sharma GG, Huang CY, et al. ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes Turing V(D)J recombination. *Nature* 2006; 442: 466-70.
- Aicardi J, Barbosa C, Andermann E, et al. Ataxia-ocular motor apraxia: a syndrome mimicking ataxia-telangiectasia. *Ann Neurol* 1988; 24: 497-502.
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S, et al. Cerebellar ataxia with oculo-motor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003; 126: 2761-72.
- Moreira MC, Barbot C, Tachi N, et al. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat Genet* 2001; 189-93.
- Sykora P, Croteau DL, Bohr VA, et al. Aprataxin localizes to mitochondria and preserves mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 7437-42.
- Crisuolo C, Chessa L, Giandomenico S, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical pathologic and genetic study. *Neurology* 2006; 66: 1207-10.
- Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical and genetic study of 19 patients. *J Neurol Sci* 2009; 278: 77-81.
- Moreira MC, Klur S, Watanabe M, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet* 2004; 36: 225-7.
- Suraweera A, Becherel OJ, Chen P, et al. Senataxin, defective in ataxia oculo-motor apraxia type 2, is involved in

- the defense against oxidative DNA damage. *J Cell Biol* 2007; 177: 969-79.
31. Friedberg EC. Xeroderma pigmentosum-Cockayne's syndrome, helicases and DNA repair: what's the relationship? *Cell* 1992; 71: 887-9.
 32. Laugel V. Cockayne syndrome: The expanding clinical and mutational spectrum. *Mech Ageing Dev* 2013; 134:161-70.
 33. Boltshauser E, Yalcinkaya C, Wichmann W, Reutter F, Prader A, Valavanis A. MRI in Cockayne syndrome type I. *Neuroradiology* 1989; 31: 276-7.
 34. Bradford PT, Goldstein AM, Kahn SG, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterizes the role of DNA repair. *J Med Genet* 2011; 48: 168-76.
 35. Kraemer KH, Ruenger TM. Genome instability DNA repair and cancer In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, (eds). Fitzpatrick' Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill 2008, p 977-86.
 36. Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH, et al. Xeroderma pigmentosum. En: Leb-wohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I, (eds). Treatment of Skin Disease. 3 ed. London: Elsevier 2009.
 37. Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 1997; 49: 239-45.
 38. Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Genet* 2005; 77: 430-41.
 39. Winterthun S, Ferrari G, He L, et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations. *Neurology* 2005; 64: 1204-8.
 40. Tzoulis C, Neckelmann G, Mork SJ, et al. Localized cerebral energy failure in DNA polymerase gamma-associated encephalopathy syndromes. *Brain* 2010; 133: 1428-37.
 41. Lagier-Tourenne C, Tranebaerg L, Chaigne D, et al. Homozygosity mapping of Marinesco-Sjogren syndrome to 5q31. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 770-8.
 42. Anttonen AK, Mahjneh I, Hamalainen RH, et al. The gene disrupted in Marinesco-Sjogren syndrome encodes SIL1, and HSPA5 cochaperone. *Net Genet* 2005; 37: 1309-11.
 43. Anttonen AK, Siintola E, Tranebjaerg L, et al. Novel SIL1 mutations and exclusion of functional candidate genes in Marinesco-Sjogren syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 861-9.
 44. Gros-Louis F, Dupre N, Dion P, et al. Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive ataxia. *Nat Genet* 2007; 39: 80-5.
 45. Lagier-Tourenne C, Tazir M, Lopez LC, et al. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 661-72.
 46. Mollet J, Delahodde A, Serre V, et al. CABC1 gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 623-30.
 47. Vermeer S, Hoischen A, Meijer RP, 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. Jansen GA, Ofman R, Ferdinandusse S, et al. Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene. *Nat Genet* 1997; 17: 190.
 49. Hungerbühler JP, Meier C, Rousselle L, et al. Refsum'disease: Management by diet and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1985; 24:153.
 50. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2005; 4: 2.
 51. Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993; 61: 1-21.
 52. Puneet O, Zoghbi HY. The spinocerebellar ataxias. *UpToDate* 2012.
 53. Jacobi H, Bauer P, Giunti P, et al. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6: a 2 years follow-up study. *Neurology* 2011; 77: 1035-9.
 54. Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, et al. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995; 378: 403-8.
 55. Malandrini A, Galli L, Villanova M, et al. CAG repeat expansion in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 2(SCA2): a clinical and genetic study. *Eur Neurol* 1998; 40: 164-75.
 56. Gouw LG, Kaplan CD, Haines JH, et al. Retinal degeneration characterizes a spinocerebellar ataxia mapping to chromosome 3p. *Nat Genet* 1995; 10: 89-93.
 57. Ranum LP, Lundgren JK, Schut LJ, et al. Spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease: incidence of CAG expansions among adult-onset ataxia patients from 311 families with dominant, recessive or sporadic ataxia. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 603-8.
 58. Tang B, Liu C, Shen L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLACAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000; 57: 540-4.
 59. Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; 51: 1666-71.
 60. Babovic-Vuksanovic D, Snow K, Patterson MC, et al. Spinocerebellar ataxia type 2(SCA2) in an infant with extreme CAG repeat expansion. *Am J Med Genet* 1998; 79: 383-7.
 61. Fernández M, McClain ME, Martínez RA, et al. Late-onset SCA2:33 CAG repeat are sufficient to cause disease. *Neurology* 2000; 55: 569-72.
 62. Nascimento-Ferreira I, Santos-Ferreira T, Sousa-Ferreira L, et al. Over expression of the autophagic beclin-1 protein clears mutant ataxin-3 and alleviates Machado Joseph disease. *Brain* 2011; 134: 1400-15.
 63. Simoes AT, Goncalvez N, Koeppen A, et al. Calpastatin-mediated inhibition of calpains in the mouse brain prevents mutant ataxin 3 proteolysis, nuclear localization and aggregation, relieving Machado-Joseph disease. *Brain* 2012; 135: 2428-39
 64. Simoes AT, Goncalvez N, Koeppen A, et al. Calpastatin-mediated inhibition of calpains in the mouse brain prevents mutant ataxin 3 proteolysis, nuclear localization and aggregation, relieving Machado-Joseph disease. *Brain* 2012; 135: 2428-39
 65. Holt IJ, Harding AE, Petty RHK, et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 428-33.
 66. Tatuch Y, Cristodoulou J, Feigengbaum A, et al. Heteroplasmic mtDNA mutation(T^G)at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 852-8.

67. Quinzii C, DiMauro S, Hirano M. Human Coenzyme Q10 deficiency. *Neurochem Res* 2007; 32: 723-7.
68. Lamperti C, Naini A, Hirano M, et al. Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2003; 60: 1206-8.
69. Musumeci O, Naini A, Sionim AE, et al. Familial cerebellar ataxia with coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2001; 56: 849-55.
70. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, et al. Deletion in mitochondrial DNA in Kearns-ayre syndrome. *Neurology* 1988; 8: 1339-46.
71. Chinnery P, DiMauro S, Shanske S, et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 2004; 364: 592-6
72. Shanske S, Tang Y, Hirano M, et al. Identical mitochondrial DNA deletion in a woman with ocular myopathy and her son with Pearson syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 71: 679-83.
73. Pineda M, Ormazabal A, Lopez-Gallardo E, et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol* 2006; 59: 394-8.
74. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Eng J Med* 2012; 366; 7: 636-46.