



CARACTERIZACIÓN GENÉTICA, BIOQUÍMICA Y FENOTÍPICA DE LA ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 2

Autores: Eric Jesús Agil Vázquez¹, Daniel David García Fernández², Laura María Paneque Bravo³

¹Estudiante del 3er año de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Cirugía General.

² Estudiante del 3er año de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Medicina Deportiva.

³Estudiante del 2do año de Medicina. Alumno Ayudante en la especialidad de Neurocirugía
Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma

E-mail: eric.agil99@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las ataxias espinocerebelosas conforman un grupo de trastornos neurodegenerativos que se caracterizan por su heterogeneidad clínica, genética y neuropatológica. Debido a la alta prevalencia de esta enfermedad en Cuba y sobre todo en la zona Norte-oriental resulta importante conocer y considerar este diagnóstico para tratar de forma correcta las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. **Objetivo:** Describir las características genéticas, bioquímicas y fenotípicas de la ataxia espinocerebelosa tipo 2. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica empleándose 44 artículos, en inglés 42 y en español 2. **Conclusiones:** La ataxia espinocerebelosa tipo 2 es una enfermedad autosómica dominante que se produce por mutaciones dinámicas en las que se observa el fenómeno de amplificación. Es el síntoma resultante del estado patológico de la coordinación de los movimientos.

Palabras Claves: ataxias, ataxias hereditarias, ataxia espinocerebelosa tipo 2.

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. ^(1,2)

La prevalencia general de las SCA es de 5-7/100,000 habitantes; ⁽³⁾ 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 SCA-3 es la ataxia más común con un porcentaje del 21% de los casos totales de SCA, seguida por la SCA-2 y la SCA-6 con un 15% (Anexo 1). No obstante, se ha observado que la SCA-2 es la ataxia más frecuente en la India y en Cuba ^(4,5) (Anexo 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 SCA-2, lo que representa el 86.78% de incidencia, en relación con la incidencia de otras SCA. ^(3,5)

La prevalencia alta de SCA-2 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. ⁽⁵⁾ De manera interesante, se determinó recientemente que también la SCA-2 es la ataxia más común en la población mexicana (40.4%), seguida lejanamente por los otros tipos de ataxia ⁽⁶⁻⁸⁾ (Anexo 1). No obstante, se reportó recientemente que una región del sureste de México presenta una alta prevalencia de SCA-7 debido a un efecto fundador. ⁽⁷⁾

La SCA-2 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. ^(9,10) Otros autores han nombrado a la SCA-2 como ataxia tipo Menzel o atrofia olivo-ponto-cerebelar. ⁽⁹⁾

En nuestro país las primeras observaciones acerca de un incremento de las ataxias Hereditarias fueron realizadas por el Dr. Rafael Estrada ⁽¹¹⁾ al llamar la atención de que los pacientes con ataxias hereditarias atendidos en el Instituto de Neurología y Neurocirugía procedían en su inmensa mayoría de las provincias orientales, específicamente del oriente norte.

En el año 1990, investigadores cubanos informan la más profunda caracterización clínica de la enfermedad, ⁽¹²⁾ y a partir del año 1998 da inicio una nueva etapa en el proceso



investigativo y asistencial de las ataxias hereditarias en Cuba caracterizada por una mayor organización de la actividad investigativa y se dieron los primeros pasos para la instauración de programas asistenciales. Esta etapa se consolida a partir del año 2000 con la creación del Centro para la Investigación y Rehabilitación de las Ataxias Hereditarias (CIRAH) en Holguín.

La correcta identificación de los casos ayuda a precisar tendencias provinciales, contribuye con el registro nacional y permite planificar recursos diagnósticos y terapéuticos costosos empleados en el tratamiento de ataxias.

Los elementos anteriormente planteados, así como la alta prevalencia de esta enfermedad en Cuba y sobre todo en la zona Norte-oriental sirven como fundamento para la presente revisión.

Objetivo general: Describir las características genéticas, bioquímicas y fenotípicas de la ataxia espinocerebelosa tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó una revisión bibliográfica y para ello se emplearon 44 artículos, en inglés 42 y en español 2.

Se incluyeron aquellos estudios en idioma español e inglés, publicados hasta el 2019, que incluyeran la base genética de la SCA-2.

La fase de elegibilidad fue ejecutada por dos revisores, quienes analizaron los 44 artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio.

DESARROLLO

Definición

El término ataxia, no define a una enfermedad específica ni a un diagnóstico determinado, sino al síntoma resultante del estado patológico de la coordinación de los movimientos. Con frecuencia, esta palabra se emplea para describir los trastornos de la marcha, los que se caracterizan por inestabilidad, incoordinación y aumento de la base de sustentación. Aunque las causas que originan el fenotipo atáxico pueden ser variadas, se conoce que este resulta de una disfunción a nivel del cerebelo y/o sus vías aferentes y eferentes, así como alteraciones en la médula espinal, nervios periféricos o una combinación de estas tres condiciones.⁽¹³⁾

De todas las formas de ataxias, las más comunes y por tanto las más estudiadas son las ataxias hereditarias. En la actualidad, con el vertiginoso desarrollo de la genómica y la proteómica se ha alcanzado un avance muy significativo en el conocimiento científico sobre



estas enfermedades. Se han identificado cerca de 10 genes diferentes relacionados con ataxias hereditarias autosómicas recesivas, entre las cuales la ataxia de Friedreich presenta las mayores tasas de prevalencia e incidencia. ⁽¹⁴⁾

Por su parte, las ataxias hereditarias autosómicas dominantes son comúnmente conocidas como ataxias espinocerebelosas (SCA, del inglés spinocerebellar ataxias). Estas comprenden un extenso grupo de enfermedades neurodegenerativas, caracterizadas por una gran heterogeneidad desde el punto de vista clínico, patológico y molecular. ⁽¹⁵⁾

Actualmente se conocen 31 formas moleculares de SCAs, aunque la heterogeneidad genética observada entre estas sugiere que por lo menos faltan por identificar el 30 % de la etiología molecular de las mismas. Hasta este momento se han identificado y caracterizado las mutaciones asociadas a 17 subtipos de SCAs. ⁽¹⁶⁾

Genética de SCA-2

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. ⁽¹⁷⁾

Esta mutación consiste en la expansión anormal del trinucleótido CAG, localizado en el primer exón del gen denominado ATXN2, en la región cromosómica 12q23-24 (Anexo 2). ^(20,21) 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. ⁽²²⁾ 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 90% de los individuos analizados. ⁽²³⁾ 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)8CAA-(CAG)4-CAA-(CAG)8. 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. ^(8,23,24)

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. ⁽²¹⁾ 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.
(25-27)

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.⁽²⁷⁾ 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;⁽²⁷⁾ 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.⁽²⁸⁾ 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.^(29,30)

Características bioquímicas

La caracterización bioquímica de la mayoría de las enfermedades aporta informaciones objetivas para la identificación y caracterización de los mecanismos patogénicos.

Las enfermedades neurovegetativas se caracterizan por una disfunción de los mecanismos bioquímicos relacionados con la neuroprotección, el balance oxidativo y la homeostasis del sistema nervioso.

- ✓ Oligoelementos: aparece una disminución significativa de los niveles de cinc, cobre, hierro y magnesio en el suero y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes, así como el aumento de los niveles de calcio.
- ✓ Neuroprotección: existe una disminución del factor de crecimiento Eritroproyetina Humana, la cual tiene acciones protectoras sobre el Sistema Nervioso Central que se basan en la activación de mecanismos antiapoptóticos, antioxidantes, neurotróficos y angiogénicos.
- ✓ Balance Oxidativo: existe un incremento significativo en los niveles de Malonil-Di-Aldehído y de Glutación reducido en el suero y líquido cefalorraquídeo. Esto refleja un bajo nivel en la capacidad de defensa de los sujetos ante metabolitos tóxicos, lo que favorece la ocurrencia de fenómenos asociados al estrés oxidativo. ⁽³¹⁾

Características fenotípicas

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. ⁽¹⁾

Las características clínicas más frecuentes de la SCA2 incluyen un síndrome cerebeloso asociado con movimientos oculares sacádicos lentos,^(32,33) neuropatía periférica,^(34,35) fasciculaciones, contracturas musculares dolorosas, trastornos del sueño que incluyen alteraciones del movimiento y de la arquitectura del sueño REM (del inglés rapid eye movements) ^(36,37) 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.^(38,39) Recientemente se han reconocido alteraciones del olfato que incluyen la identificación, la discriminación de olores y el umbral olfatorio.⁽⁴⁰⁾ Se han descrito también afectaciones cardíacas, gastrointestinales y urinarias, así como disfunción de glándulas exocrinas y desnutrición.⁽³⁷⁾ 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. Además, los pacientes con SCA2 tienen deficiente aprendizaje visomotor. ⁽²⁾

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 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 frontoejecutivo, 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. ^(2,33-37)

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% (Anexo 3). ^(41,42) 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 (Anexo 3), 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.⁽⁴²⁾ 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.⁽⁴²⁾ 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.^(43,44) Así mismo, 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.^(37,42) 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.⁽⁴⁴⁾ La médula espinal muestra una desmielinización severa de los cordones posteriores y moderada en los haces espinocerebelosos dorsales. 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.⁽³⁵⁾ 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.⁽²⁾

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.^(34,35) 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.^(34,37) 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.^(32,33) 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.^(36,37)

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.⁽³⁷⁾ 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.⁽²⁾ 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.⁽²⁾



CONCLUSIONES

Cuba es el país con mayor índice de prevalencia de la SCA-2. Ataxia es el síntoma resultante del estado patológico de la coordinación de los movimientos. La SCA-2 es una enfermedad autosómica dominante que se produce por mutaciones dinámicas en las que se observa el fenómeno de amplificación en la que no se presentan alelos en el rango de premutación. Sus características clínicas distintivas incluyen la ataxia de la marcha, la disartria cerebelosa, la dismetría, la adiadococinesia y el temblor postural. La neurorrehabilitación es una estrategia muy importante en el tratamiento físico de los enfermos con SCA-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum*. 2015; 4: 2-6
2. Velázquez Pérez L, Hernández Hernández O, Cortés H, Leyva García N, Cisneros B, Magaña J. Investigación en Discapacidad. 2014; 3(3):114-122
3. 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*. 2019; 454: 157-160
4. 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.
5. Velázquez-Pérez L, García R, Santos FN, Paneque HM, Medina HE, Hechavarría PR. Epidemiology of Cuban hereditary ataxias. *Rev Neurol*. 2001; 32: 606-611
6. 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*. 2017; 22: 1050-1053.
7. 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
8. Magaña JJ, Vergara MD, Sierra-Martínez M, GarcíaJiménez 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*. 2018; 144: 413-418.
9. Wadia NH, Swami RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain*. 1971; 94: 359-374.
10. 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*. 2014; 56: 444-447.
11. Estrada R, Valles L, Galárraga J Heredoataxias. Estudio neuropatológico en 3 casos. *Ed. Rev. Cub. Med*. 1980; 19: 225-37.



12. Orozco DG, Nodarse FA, Cordovés R, Aurburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology*. 1990; 40(90):1369-75.
13. Velázquez L. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad. Holguín: Ediciones Holguín; 2018.
14. Palau F, Espinos C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;17:1-47
15. Matilla Dueñas A, Sánchez I, Corral Juan M, Dávalos A, Álvarez R, Latorre P. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2015;9(2):148-66.
16. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol*. 2010;9:885-94
17. Tan EK, Ashisawa T. Genetic testing in spinocerebellar ataxias: Defining a clinical role. *Arch Neurol*. 2016; 58: 191-195.
18. Fernández-Ruiz J, Velázquez-Pérez L, Díaz R, Drucker-Colyn R, Pérez-González R, Canales BN. Prism adaptation in spinocerebellar ataxia type 2. *Neuropsychologia*. 2017; 45: 2692-2698
19. 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
20. 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.
21. Magaña JJ, Velázquez-Pérez L, Cisneros B. Spinocerebellar ataxia type 2: clinical presentation, molecular mechanisms, and therapeutic perspectives. *Mol Neurobiol*. 2013; 47: 90-104
22. 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.
23. 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
24. 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
25. 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.
26. 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.
27. 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.

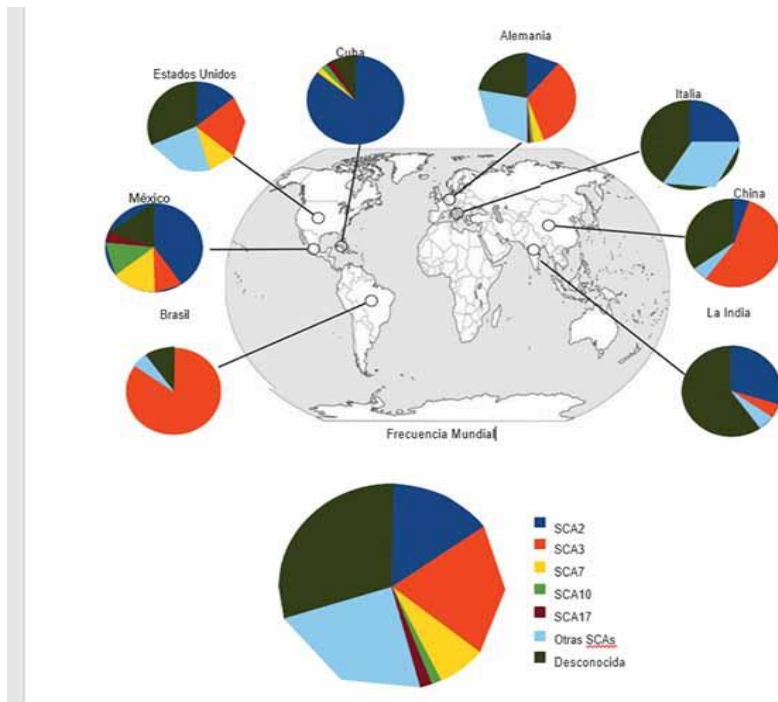


28. Wang D, Yang H, Huynh D, Velázquez L et al. Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. *Brain*. 2015; 128: 2297-2303.
29. Simon DK, Zheng K, Velázquez L, Figueroa KP, Falcon N, Almaguer LE, Pulst SM. Mitochondrial complex I gene variant associated with early age of onset in SCA2. *Arch Neurol*. 2017; 64: 1042-1044.
30. 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.
31. Velázquez-Pérez L. *Cerebellum* (2011); 10:184-198
32. 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*. 2014; 56: 444-447
33. 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.
34. 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*. 2014; 263: 158-164.
35. 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*. 2017; 290: 22-26
36. 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*. 2015; 26: 347-350.
37. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laffita-Mesa JM. A Comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum*. 2011; 10 (2): 184-198
38. 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*. 2014; 19: 622-629.
39. 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*. 2015; 382: 191-194.
40. 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*. 2016; 253: 1165-1169
41. 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*. 2018; 34: 479-491.
42. 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*. 2015; 109: 617-631

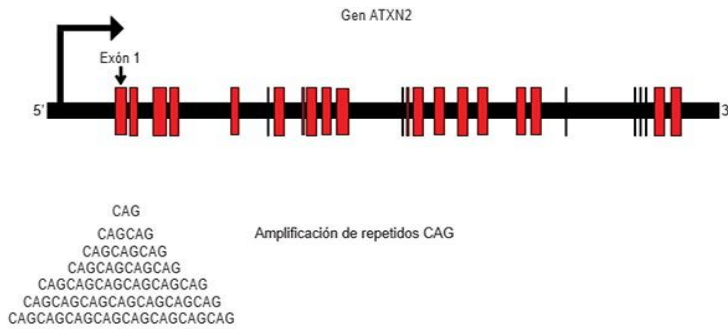


43. Rub U, Del Turco D, Burk K, Díaz GO, Auburger G, Mittelbronn M et al. Extended pathoanatomical studies point to a consistent affection of the thalamus in spinocerebellar ataxia type 2. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015; 31: 127-14
44. Rub U, Schultz C, Del Tredici K, Gierga K, Reifemberger G, de Vos 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. 2014; 29: 418-433

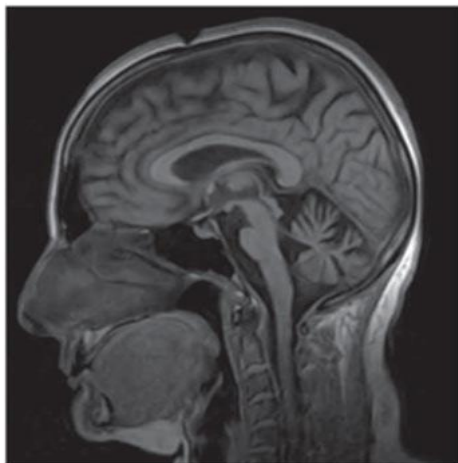
ANEXOS



Anexo 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.



Anexo 2. 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.



Anexo 3. Imagen de un corte sagital a través de resonancia magnética. Se observa claramente la atrofia cerebelar en un paciente con SCA2.