

EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO

**Contribuição para a caracterização clínica
das ataxias hereditárias autossômicas
recessivas**

**Tese apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Neurologia

**Orientador: Prof. Dr. Fernando
Kok**

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Leão, Emília Katiane Embiruçu de Araújo

Contribuição para a caracterização clínica das ataxias hereditárias autossômicas
recessivas / Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Fernando Kok.

Descritores: 1.Degenerações espinocerebelares 2.Xantomatose cerebrotendinosa
3.Padrões de herança

USP/FM/SBD-166/09

**Aos meus pais, que desde o começo de
tudo estavam ao meu lado.**

**Aos amados João(s) da minha vida:
João César, João Pedro e João
Matheus.**

AGRADECIMENTOS

Partindo do começo desta jornada, um agradecimento especial a Dr^a Marielza Veiga, que tem um papel importante na minha formação profissional e acadêmica. Quem incentivou e acreditou desde o início, que tudo isto seria possível. A quem agradeço por ter conhecido o meu orientador.

Ao Prof. Dr Fernando Kok, que me recebeu de forma tão acolhedora. Um orientador pelos caminhos da neurogenética. Presente em todos os momentos, demonstrando confiança e oferecendo oportunidades. Não deixando desistir frente às dificuldades, mostrando que seria possível. Uma pessoa que sabe exercer de forma plena o papel de orientador.

A colega e amiga, Dr^a Marcília Martyn, que desde o primeiro dia, com o jeitinho mineiro de ser, parecia me conhecer a anos. Fez-me entender como funcionava o HC/USP e colaborou de diversas formas, até o último instante, para a elaboração deste trabalho. Ao colega e amigo, André Luís Pessoa, figura ícone, com quem compartilhei alguns meses de preceptoria, algumas discordâncias e muita conversa.

À Prof^a Dr^a Umbertina Reed, pela oportunidade em aprimorar a minha formação profissional e pela confiança da preceptoria do serviço de Neurologia Infantil. À Prof^a Dr^a Maria Joaquina Marques-Dias, uma referência marcante e tão dedicada à formação dos novos neurologistas infantis. À Dr^a Maria Luísa Manreza, pela confiança e colaboração com o serviço da Neurologia Infantil.

Aos assistentes, Dr José Luís Gherpelli, Dr Erasmo Casella, Dr^a Lívia Elkis, Dr Albino Paz e Dr^a Rosana Alves, que contribuíram com suas experiências e opiniões para o meu aperfeiçoamento profissional e a elaboração desta tese. Às Dr^{as} Joaquina Andrade e Daniela Patriota pela revisão dos eletroencefalogramas. À Dr^a Simone Amorim, companheira de viagem e cavernas, pela realização dos estudos de condução nervosa. À Dr^a Juliana Domenequi pela colaboração com os pacientes com síndrome de Joubert. Ao Dr David Schlesinger, pela ajuda na elaboração do artigo de revisão sobre as ataxias autossômicas recessivas.

Ao Dr Otacílio Maia Junior, pelas avaliações oftalmológicas. À bióloga Luciana Licino, pela configuração dos heredogramas. Ao Dr Leandro Lucato e a Dr^a

Maria Otaduy, cujas avaliações das neuroimagens e espectroscopia foram muito importantes para o resultado final deste trabalho.

Às colegas e amigas Dr^a Marcela Freitas e Dr^a Emanuela Faro pelo incentivo e colaboração na parte final deste trabalho. À Dr^a Luciana Franco, colega e amiga, pelo carinho e apoio durante estes anos de convivência no HC. Aos residentes e estagiários do serviço da Neurologia Infantil, que ao compartilharmos os “quebra-cabeças” dos diagnósticos neurológicos, pude perceber o quanto ainda temos que aprender.

Um agradecimento especial aos funcionários do serviço de Neurologia, que nos ajuda ao exercício diário da profissão em relação a parte burocrática, um “mal” necessário. Ao Erli, que desde o primeiro dia foi tão prestativo em orientar como proceder em relação aos trâmites da pós graduação na Neurologia.

Aos funcionários da secretaria de saúde do município de Apiaí, os quais viabilizaram os nossos atendimentos realizados no posto de saúde da cidade.

Aos pacientes e seus familiares, pela paciência em recontar suas histórias, pelas indas e vindas e pela confiança em colaborar com os nossos conhecimentos e aprimoramentos para o desenvolvimento da ciência.

Aos meus pais por mostrarem a riqueza do conhecimento e as minhas irmãs, por estarem tão presentes na minha vida, apesar da distância física. Ao meu companheiro de muitos anos, com quem compartilho sonhos e projetos. E aos meus pequenos grande homens, que nos mostra que a felicidade é construída diariamente, por cada um respeitando o espaço dos outros e cujos limites são os próprios sonhos.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Abstract	
1. Introdução	1
2. Objetivos	6
3. Ataxias Autossômicas Recessivas	8
3.1. Considerações Gerais	9
3.2. Ataxias Congênitas	10
3.2.1. Ataxia de Cayman	10
3.2.2. Síndrome de Joubert	11
3.2.3. Hipoplasia Cerebelar associada ao Receptor do VLDL	13
3.3. Ataxias Mitocondriais	13
3.3.1. Ataxia de Friedreich	14
3.3.2. Ataxia com Deficiência de Coenzima Q10	16
3.3.3. Ataxia com Mutações na Polimerase Gama	18
3.3.4. Ataxia Espinocerebelar de Início Precoce	19
3.4. Ataxias Metabólicas	21
3.4.1. Ataxia com Deficiência de Vitamina E	21
3.4.2. Abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia	22
3.4.3. Doença de Refsum	23
3.4.4. Xantomatose Cerebrotendínea	25
3.5. Ataxias por Defeito no Reparo do DNA	26
3.5.1. Ataxia Telangiectasia	27
3.5.2. Ataxia Telangiectasia Símile	29
3.5.3. Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo1	30
3.5.4. Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo 2	32

3.5.5. Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo3	33
3.5.6. Ataxia Espinocerebelar com Neuropatia Axonal tipo 1	33
3.6. Ataxias Degenerativas	34
3.6.1. Ataxia espástica de Charlevoix Saguenay	35
3.6.2. Síndrome de Marinesco Sjögren	36
3.7. Considerações finais	37
4. Síndrome de Joubert	41
4.1.Revisão da Literatura	42
4.2.Casuística e Metodologia	48
4.3. Resultados	49
4.4. Discussão	52
5. Ataxia com deficiência de Vitamina E	55
5.1. Revisão da Literatura	56
5.2. Casuística e Metodologia	58
5.3. Resultados	60
5.4. Discussão	63
6. Xantomatose Cerebrotendínea	65
6.1. Revisão da Literatura	66
6.2. Casuística e Metodologia	70
6.3. Resultados	72
6.4. Discussão	76
7. Conclusões	78
8. Anexos	81
8.1. Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	82
8.2. Anexo B: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da HCFMUSP	85
8.3. Anexo C: Comprovante de submissão do artigo: “Joubert syndrome: too many genes, too many clinical features”	87
9. Referências	88

Apêndices

Artigo 1: Joubert syndrome: too many genes, too many clinical features

Artigo 2: Autosomal recessive ataxias: 20 types, and counting

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAO 1	Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo 1
AAO 2	Ataxia com Apraxia Oculomotota tipo 2
AAO 3	Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo 3
AAR	Ataxias Hereditárias Autossômicas Recessivas
ABL	Abetalipoproteinemia
AC	Ataxia de Cayman
ACL	Amaurose Congênita de Leber
ADCQ	Ataxia com Deficiência de Coenzima Q10
ADVE	Ataxia com Deficiência de Vitamina E
AECIP	Ataxia Espinocerebelar de Início Precoce
AECN	Ataxia Espinocerebelar com Neuropatia Axonal tipo 1
AECS	Ataxia Espástica de Charlevoix Saguenay
AF	Ataxia de Friereich
AMPG	Ataxia com Mutação da Polimerase Gama
AQDC	Ácido Quenodeoxicólico
AT	Ataxia Telangiectasia
AT sim	Ataxia Telangiectasia símile
COACH	Hipoplasia/aplasia do vermis cerebelar + Oligofrenia + Ataxia + Coloboma + Hepatopatia
CoQ10	Coenzima Q10
DNPM	Desenvolvimento Neuro Psico Motor
DR	Doença de Refsum de início tardio
EEG	Eletroencefalograma
ENMG	Eletroneuromiografia
ERG	Eletroretinograma
FLAIR	<i>Fluid-attenuated Inversion Recovery</i>
HCRV	Hipoplasia Cerebelar associado ao Receptor do VLDL
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MMII	Membros Inferiores

NASDO	Neuropatia Atáxica Sensitiva, Disartria e Oftalmoparesia
OEP	Oftalmoplegia Externa Progressiva
RM	Ressonância Magnética
SAMAR	Síndrome Atáxica Mitocondrial Austossômica Recessiva
SB	Substância Branca Cerebral
SCOR	Síndrome Cerebelo Óculo Renal
SJ	Síndrome de Joubert
SMS	Síndrome de Marinesco Sjögren
SOFD VI	Síndrome Oro-Fácio-Digital VI
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
VR	Valor de Referência
XCT	Xantomatose Cerebrotendínea

Lista de Figuras

Figura 1 -	Sinal do dente molar em corte axial da RM do encéfalo (paciente SJ3)	11
Figura 2 -	Hipersinal nos núcleos denteados em corte coronal na sequência pesada em T2, na RM do encéfalo (paciente XCT1)	26
Figura 3 -	Telangiectasia em conjuntiva ocular em ambos os olhos em um paciente com AT	28
Figura 4 -	Algoritmo diagnóstico das principais AAR	40
Figura 5 -	Heredograma da família do paciente SJ1.....	49
Figura 6 -	Fotos dos pacientes SJ1, SJ2, SJ4 e SJ5, mostrando os dismorfismos faciais leves de síndrome de Joubert.....	51
Figura 7 -	Sinal do dente molar em cortes axiais de RM do encéfalo dos pacientes SJ1, SJ2, SJ4 e SJ5	52
Figura 8 -	Heredograma da família do paciente ADVE1.....	59
Figura 9 -	Heredograma da família do paciente ADVE2.....	60
Figura 10 -	Distonia em mãos do paciente ADVE3. Atrofia distal e pés cavos do paciente ADVE2.....	62
Figura 11 -	Heredograma da família XCT2	71
Figura 12 -	Xantomas tendíneos.....	74
Figura 13 -	Presença de picos anômalos de lipídios na substância branca profunda do cerebelo, identificados pela espectroscopia de prótons (paciente XCT2)	75

Lista de Tabelas

Tabela 1 –	Classificação e aspectos moleculares das ataxias autossômicas recessivas.....	12
Tabela 2 –	Principais características clínicas e dos exames complementares das ataxias autossômicas recessivas.....	39
Tabela 3 –	Aspectos moleculares da síndrome de Joubert.....	46
Tabela 4 –	Correlação entre os diferentes locos/genes mutados e os subgrupos da síndrome de Joubert.....	47
Tabela 5 –	Resumo das características clínicas e dos principais exames complementares dos pacientes com síndrome de Joubert.....	50
Tabela 6 –	Resumo das características clínicas e dos principais exames complementares dos pacientes com ataxia com deficiência de vitamina E	61
Tabela 7 –	Resumo das características clínicas e dos principais exames complementares dos pacientes com xantomatose cerebrotendíneas.....	73

RESUMO

Leão, EKEA. *Contribuição para a caracterização clínica das ataxias hereditárias autossômicas recessivas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

As ataxias hereditárias autossômicas recessivas compõem um grupo de doenças heterogêneas, que necessitam de criteriosa avaliação clínica, de exames complementares e, algumas vezes, de testes genéticos para o diagnóstico. A partir da revisão da literatura, foi elaborado um algoritmo para auxiliar a investigação diagnóstica deste grupo. Esta tese tem como objetivo apresentar os resultados da investigação de três formas de ataxias recessivas: 1. **Síndrome de Joubert**, caracterizada por hipotonia precoce, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, ataxia e padrão respiratório irregular no período neonatal ou anormalidades na motricidade ocular extrínseca. Apresenta amplo espectro clínico, assim como heterogeneidade genética. Alterações renal, hepática e da retina são freqüentes. A presença de hipoplasia do *vermis* cerebelar, alongamento dos pedúnculos cerebelares superiores e aumento da fossa interpeduncular, aos cortes axiais da ressonância magnética (RM) do encéfalo, constituem o “sinal do dente molar”, considerado critério radiológico obrigatório para o diagnóstico. Aqui é apresentada uma série de cinco pacientes que preenchem critérios clínicos e radiológico de síndrome de Joubert e tem grande variabilidade fenotípica: duas crianças têm a forma pura (subtipo 1), uma tem associadamente retinopatia (subtipo 3), uma tem amaurose congênita de Leber e alteração renal (subtipo 4) e a outra apresenta associadamente coloboma corioretiniano e alterações hepáticas (subtipo 5); 2. **Ataxia com Deficiência de Vitamina E**, que apresenta fenótipo semelhante ao da ataxia de Friedreich, progressão mais lenta, baixo nível sérico de α -tocoferol e é tratável com reposição da vitamina E. Freqüente no sul da Itália e norte da África, sem relatos no Brasil. Foram investigados quatro pacientes pertencentes a duas famílias: três apresentavam o quadro clínico típico acompanhado de distonia em mãos, manifestação pouco relatada, mas que pode contribuir para a diferenciação clínica

com ataxia de Friedreich. O outro paciente foi identificado em fase pré-sintomática, após o diagnóstico ser estabelecido em dois irmãos, e permanece com sinais sutis de alteração do equilíbrio após de 5 anos de reposição de vitamina E. Nos demais, a reposição de vitamina E promoveu melhora dos sintomas e impediu que a doença se agravasse; 3. **Xantomatose Cerebrotendínea**, que está relacionada à alteração no metabolismo do colesterol, com redução na produção dos ácidos biliares e acúmulo de colestanol, um metabólito tóxico. Catarata congênita ou juvenil e diarreia crônica são manifestações precoces. Ataxia cerebelar, paraparesia espástica, declínio cognitivo e xantomas tendíneos completam o quadro clínico. Na RM do encéfalo, a presença de hipersinal nos núcleos denteados, nas sequências T2-pesada e FLAIR, é sugestiva da doença. Três pacientes, pertencentes a duas famílias, com alterações clínicas e radiológica foram investigados. Em todos, o colestanol sérico encontrava-se elevado. A espectroscopia por RM detectou no cerebelo pico em 1,2-1,4 ppm, sugestivo de lipídio, achado até o momento não descrito. Após início do tratamento com ácido quenodeoxicólico, observou-se melhora da marcha.

Descritores: Degenerações espinocerebelares. Xantomatose cerebrotendínea. Padrões de herança.

SUMMARY

Leão, EKEA. *Contribution to clinical characterization of autosomal recessive hereditary ataxias* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

Autosomal recessive hereditary ataxias belong to a group of heterogeneous disorders, for which detailed clinical evaluation, ancillary exams, and sometimes, genetic tests, are required for diagnosis. After literature review, an algorithm was built to help the investigation of this group. The objective of this thesis is to present the results of investigation of three forms of recessive ataxias: 1. **Joubert syndrome** is a condition characterized by early hypotonia, developmental delay, ataxia and neonatal respiratory disturbances or abnormal eye movement. It has a wide clinical spectrum and is genetically heterogeneous. Renal, hepatic and retina abnormalities are often seen. A combination of midline cerebellar vermis hypoplasia, deepened interpenducular fossa, and thick, elongated superior cerebellar peduncles gives to the axial view of the midbrain an appearance of a molar tooth at brain magnetic resonance image (MRI) study. *Molar tooth sign* is considered as obligatory radiologic criteria to diagnosis. In this study we present a series of five patients that have clinical and radiologic criteria to Joubert syndrome and a large phenotypic variability: Two children have a pure form (subgroup 1), one child has an associated retinopathy (subgroup 3), the other has Leber congenital amaurosis and kidney abnormalities (subgroup 4), and another has chorioretinal coloboma and hepatic abnormalities (subgroup 5); 2. **Ataxia with vitamin E deficiency**, which has a phenotype similar to Friederich ataxia but slowest progression, is characterized by low levels of serum α -tocopherol and is treatable with vitamin E. This ataxia is common in South Italy and North Africa, but was not reported in Brazil. Four patients from two different families were studied. Three of them have typical clinical features and hands dystonia, a probably underreported feature which might helps its distinction from Friedreich ataxia. The other case was identified in a pre-symptomatic stage, after family investigation. After five years of treatment with

vitamin E, subtle balance disturbance was still present. The remaining three patients improved with vitamin E supplementation and disease progression stopped; 3. **Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)** is a disorder of cholesterol metabolism, characterized by reduction of bile acid synthesis and accumulation of cholestanol, a toxic metabolic. Congenital or juvenile cataract and chronic diarrhea are early manifestations. Cerebellar ataxia, spastic paraplegia, cognitive impairment and tendinous xanthomas are also seen. Brain MRI T2-weighted and FLAIR sequences disclosed dentate nucleus hypersignal, a quite feature in CTX. Three patients from two different families, with clinical and radiologic features were studied. In all, serum cholestanol was elevated. MRI spectroscopy demonstrated in cerebellum a peak in 1,2-1,4 ppm, which is an possibly a lipid, not previously described. Treatment with chenodeoxycholic acid improved their gait.

Descriptors: Spinocerebellar degenerations. Xanthomatosis, cerebrotendinous.
Inheritance patterns.

1. INTRODUÇÃO

Há mais de 140 anos, Nicholaus Friedreich, descreveu os primeiros casos de ataxia hereditária, em uma série de cinco artigos entre 1863 (Friedreichⁱ *apud* Harding¹) e 1877 (Friedreichⁱⁱ *apud* Harding¹). No entanto, o reconhecimento da entidade como uma nova doença, ataxia de Friedreich, só ocorreu em 1890 (Ladameⁱⁱⁱ *apud* Harding¹). Décadas depois, Syllaba e Henner^{iv}, em 1926 (*apud* Maria et al.²), relataram os primeiros casos de ataxia-telangiectasia. Com o passar dos anos, novas formas de ataxias hereditárias foram sendo reconhecidas, algumas consideradas como variantes da ataxia de Friedreich.

Com os adventos dos exames de neuroimagem e os testes moleculares, muitas destas entidades foram revistas e redefinidas como doenças isoladas. Em 1987, a ataxia com deficiência de vitamina E permanecia descrita como uma variante da ataxia de Friedreich³, e apesar de relatos anteriores de casos semelhantes, só foi considerada como entidade distinta em 1993, a partir de estudos moleculares que descartaram ligação no locus 9q13-q21.1, correspondente ao da ataxia de Friedreich⁴.

Nos últimos anos, diversas formas de ataxias de padrão de herança autossômico recessivo foram reconhecidas, o que aumentou a diversidade e complexidade desse grupo de doenças, cuja manifestação principal é a ataxia e início em geral antes dos 25 anos de idade. Atualmente o grupo é composto por mais de 20

ⁱ Friedreich N. Uber Degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 1863; 26: 391-419

ⁱⁱ Friedreich N. Uber ataxie mit besonderer berücksichtigung der hereditären formen. *Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin* 1877; 70:140-152

ⁱⁱⁱ Ladame P. Friedreich's disease. *Brain* 1890; 13: 467-537

^{iv} Syllaba L, Henner K. Contribution à l'indépendance de l'athétose Double idiopathique et congénitale. *Rev Neurol (Paris)* 1926; 45: 541-562

diferentes entidades nosológicas bem definidas, algumas das quais geneticamente heterogêneas. As ataxias autossômicas recessivas identificadas mais recentemente são a hipoplasia cerebelar associada ao receptor do VLDL⁵ e a ataxia associada a mutação na polimerase gama⁶, cujos genes já foram identificados.

Em algumas populações, certas formas de ataxias autossômicas recessivas (AAR) são mais comuns: a ataxia por deficiência de vitamina E, que é mais prevalente no norte da África⁷; a ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay, descrita na província de Quebec, no Canadá, onde a frequência de heterozigotos atinge 1:22 (De Braekeleer^v *apud* Palau e Espinós⁸); a ataxia-apraxia oculomotora tipo 1, que parece ser a mais encontrada no Japão e a segunda mais freqüente em Portugal^{9,10}; e, a ataxia espinocerebelar de início precoce e a ataxia com mutação da polimerase gama, as ataxias recessivas mais frequentes na Filândia^{11,12}. No Brasil não há dados epidemiológicos sobre as AAR, nem tampouco estudos sistemáticos sobre essas condições.

As AAR apresentam grande variabilidade fenotípica e etiopatogênica. As primeiras propostas de classificação levavam em conta os achados clínicos (Harding^{vi} *apud* Palau e Espinós⁸). As seguintes incorporaram informações advindas dos estudos da patogenia¹⁰, da neuroimagem¹¹ ou do diagnóstico clínico-genético das AAR⁸.

^v De Braekeleer M, Giasson F, Mathieu J, Roy M, Bouchard JP, Morgan K. Genetic epidemiology of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in northeastern Quebec. *Genet Epidemiol* 1993; 10: 17-25

^{vi} Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993; 6: 1-14

Algumas características clínicas são compartilhadas pela maioria das AAR, como a neuropatia periférica e alterações da motricidade ocular extrínseca, outras são mais específicas, como a catarata precoce na xantomatose cerebrotendínea e na síndrome de Marinesco Sjögren. Algumas formas de AAR têm terapia medicamentosa específica e são beneficiadas com a introdução de tratamento em fase precoce da doença. Em todas elas, o diagnóstico permite planejar o acompanhamento clínico necessário, introduzir medidas de reabilitação e de apoio que contribuem para a qualidade de vida, assim como oferecer aconselhamento genético apropriado.

Nesta tese, com o objetivo de contribuir com o trabalho do neurologista na investigação diagnóstica das diferentes formas de ataxias autossômicas recessivas, inicialmente apresentamos uma revisão geral a respeito das AAR, incluindo as principais características clínicas, os exames complementares e os genes já identificados. Uma classificação baseada na etiopatogenia atual foi proposta. A seguir é apresentado um algoritmo para orientar a investigação destas ataxias. E finalmente, uma discussão mais detalhada a respeito de algumas formas de AAR que serão abordadas mais profundamente nesse trabalho.

Como resultado da investigação de três apresentações raras de AAR, realizada no Serviço de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas da USP, são apresentados na forma de capítulos: a síndrome de Joubert, a ataxia por deficiência de vitamina E e a xantomatose cerebrotendínea. Excetuando-se a xantomatose cerebrotendínea, não existem publicações a respeito destas condições no Brasil. A inclusão da ataxia com deficiência de vitamina E e xantomatose cerebrotendínea contribui para chamar a atenção a respeito de formas de AAR passíveis de tratamento. E a inclusão da síndrome de Joubert contribui para realçar a variabilidade

clínica desta entidade e a importância dos exames de neuroimagem na investigação das AAR.

2. OBJETIVOS

Baseada na revisão da literatura das ataxias autossômicas recessivas e na investigação de uma série de pacientes, esta tese tem como objetivos:

Objetivo primário:

1. Contribuir para a caracterização clínica e diagnóstica das diferentes afecções que compõem o grupo das ataxias de herança autossômica recessiva.

Objetivos secundários:

Apresentar a experiência clínica com três formas de ataxia de herança autossômica recessiva:

1. Síndrome de Joubert;
2. Ataxia com deficiência de vitamina E;
3. Xantomatose cerebrotendínea.

3. ATAXIAS AUTOSSÔMICAS RECESSIVAS

3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As ataxias hereditárias correspondem a cerca de 10% das doenças genéticas que afetam o sistema nervoso¹³. Conhece-se atualmente mais de 20 diferentes formas clínicas de ataxias autossômicas recessivas (AAR). Elas constituem um grupo de doenças com início dos sintomas antes dos 25 anos de idade, decorrentes do envolvimento do cerebelo, do tronco encefálico ou dos tratos longos espinocerebelares. Clinicamente são caracterizadas por anormalidades do equilíbrio com tendência a quedas, incoordenação dos membros, tremor e disartria^{9,11}. Neuropatia periférica, alterações oftalmológicas e manifestações extra-neurológicas podem estar presentes^{13,14}.

A fisiopatologia é variada e os produtos gênicos defeituosos podem estar envolvidos com o desenvolvimento do cerebelo e/ou tronco encefálico, com a geração de energia mitocondrial, com o metabolismo intermediário, com o reparo do DNA ou com a manutenção da integridade cerebelar⁸. Algumas das AAR possuem terapias medicamentosas específicas e os pacientes são particularmente beneficiados com a introdução do tratamento em fase precoce da doença. Em todas as AAR, o diagnóstico permite planejar o acompanhamento clínico necessário, introduzir medidas de reabilitação e de apoio que contribuam para a qualidade de vida, assim como oferecer aconselhamento genético apropriado.

As AAR podem ser classificadas de acordo com a sua etiopatogenia em: congênitas, mitocondriais, metabólicas, por defeito de reparação do DNA e degenerativas (Tabela 1).

3.2. ATAXIAS CONGÊNITAS

Este grupo é formado por ataxias causadas por malformação do cerebelo e/ou tronco encefálico, e que apresentam em comum um quadro cerebelar não progressivo. Pertencem a este grupo: ataxia de Cayman, síndrome de Joubert e hipoplasia cerebelar associada ao receptor do *very low density lipoprotein* (VLDL).

3.2.1. Ataxia de Cayman

A ataxia de Cayman (AC) cursa com importante atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia precoce e ataxia cerebelar axial não-progressiva, associada a nistagmo, tremor de intenção, disartria e hipoplasia cerebelar, evidente ao exame de neuroimagem¹⁵. Até o momento só foi reconhecida entre habitantes das Ilhas Cayman, no Caribe, onde a frequência de heterozigotos é de 18%¹⁶.

AC é causada por mutações no gene *ATCAY*, que codifica a proteína caytaxina (ou BNIP-H), identificada em regiões cerebrais, principalmente hipocampo e cerebelo^{16,17,18}. A caytaxina compartilha do mesmo domínio CRAL-TRIO, presente na proteína de transferência do α -tocoferol, porém ligando-se a substratos diferentes¹⁶.

3.2.2. Síndrome de Joubert

A síndrome de Joubert (SJ) é caracterizada por hipotonia congênita, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, ataxia cerebelar e padrão respiratório irregular no período neonatal ou movimentos oculares anormais, como nistagmo e apraxia oculomotora^{19,20}. A frequente associação com retinopatia e alterações renais, inclui esta síndrome no grupo das doenças cerebelo-óculo-renal^{21,22}. Ao corte axial do exame de ressonância magnética do encéfalo, observa-se o *sinal do dente molar*, marcador radiológico, patognomônico da SJ, decorrente do aumento da fossa interpeduncular, pedúnculos cerebelares superiores alongados e horizontalizados e hipo/aplasia do vermis cerebelar^{20,22,23} (figura 1).

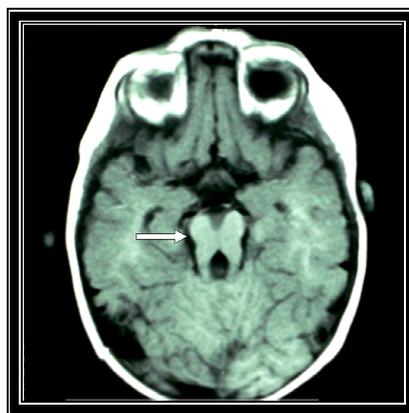


Figura 1: Sinal do dente molar (seta) em corte axial da RM do encéfalo (paciente SJ3)

Esta entidade será abordada com mais detalhes, posteriormente em Síndrome de Joubert (página 41).

Tabela 1: Classificação e aspectos moleculares das ataxias autossômicas recessivas

	Gene (Localização)	Proteína	Função da proteína
Congênitas			
Ataxia de Cayman	<i>ATCAY</i> (19p13.3)	Caytaxina	Sinapse entre células granulares e de Purkinje (?)
Síndrome de Joubert	<i>AH1</i> (16q23.3) <i>NPHP1</i> (2q13) <i>CEP290</i> (12q21.34) <i>TMEM67</i> (8q21.1-q22.1) <i>RPGRIPL</i> (16q12.2)	Joubertina Nefrocistina-1 Nefrocistina-6 Meckelina Protein Phantom	Formação do cerebelo; estruturas e funções ciliares.
Hipoplasia cerebelar associada ao receptor do VLDL	<i>VLDLR</i> (9p24.2-3)	VLDLR	Sinalização na migração dos neuroblastos
Mitocondriais			
Ataxia de Friedreich	<i>FRDA</i> (9q13)	Frataxina	Metabolismo do ferro mitocondrial
Ataxia com deficiência de coenzima Q10	<i>PDSS1</i> (10p12.1) e <i>PDSS2</i> (6q21) <i>COQ2</i> (4q21-q22)	Prenildifosfato sintase subunidade 1 e 2 OH-benzoato poliprenil transferase	Síntese da coenzima Q10
	<i>ADCK3(CABC1)</i> (1q42.2)	Proteína mitocondrial ADCK3	Síntese da coenzima Q10
Ataxia com mutação da polimerase gama	<i>POLG</i> (15q22-26)	DNA polimerase γ	Reparação e replicação do DNA mitocondrial
Ataxia espinocerebelar de início precoce	<i>C10ORF2</i> (10q24)	Twinkle, Twinky	Manutenção e replicação do DNA mitocondrial
Metabólicas			
Ataxia com deficiência de Vitamina E	<i>α-TTP</i> (8q13.1-13.3)	Proteína de transferência do α -tocoferol	Incorporação do α -tocoferol ao VLDL
Abetalipoproteinemia	<i>MTP</i> (4q22-24)	Proteína de transferência microsomal dos triglicérides	Metabolismo das betalipoproteínas
Doença de Refsum	<i>PHYH</i> (10pter-11.2) <i>PEX7</i> (6q21-22.2)	Fitanoil-CoA hidroxilase Peroxina 7	α -oxidação de ac. graxos de cadeia ramificada; importação de proteína peroxissomal
Xantomatose cerebrotendínea	<i>CYP27</i> (2q33-ter)	Esterol 27-hidroxilase	Síntese de ácidos biliares
Defeitos na reparação do DNA			
Ataxia-telangiectasia	<i>ATM</i> (11q22.3)	Ataxia-telangiectasia mutada	Reparo da dupla fita do DNA
Ataxia-telangiectasia símile	<i>MRE11A</i> (11q21)	Recombinação meiótica 11	Reparo da dupla fita do DNA
Ataxia com apraxia oculomotora tipo 1	<i>APTX</i> (9p13)	Aprataxina	Reparo da fita única do DNA
Ataxia com apraxia oculomotora tipo 2	<i>SETX</i> (9q34)	Senataxina	Reparo do DNA e processamento do RNA
Ataxia espinocerebelar com neuropatia axonal	<i>TDPI</i> (14q31-32)	Tirosil DNA Fosfodiesterase 1	Reparo do DNA
Degenerativas			
Ataxia espástica de Charlevoix Saguenay	<i>SACS</i> (13q11)	Sacsina	Estabilização da conformação tridimensional de proteínas (?)
Síndrome de Marinesco-Sjögren	<i>SILI</i> (5q31)	Proteína associada BiP	Estabilização da conformação tridimensional de proteínas (?)

Legenda: (?) possivelmente.

3.2.3. Hipoplasia Cerebelar associado ao Receptor do VLDLR

Descrita inicialmente como síndrome do desequilíbrio entre os Hutteritas norte-americanos²⁴, a hipoplasia cerebelar associada ao receptor do VLDL (HCRV) é clinicamente caracterizada por importante atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, ataxia global, disartria, estrabismo, deficiência mental moderada a grave e pés planos. Crises epiléticas e baixa estatura são freqüentes^{24,25,26}. A RM do encéfalo tem como característica típica a hipoplasia simétrica da porção inferior do cerebelo^{5,24,26}.

A HCRV é causada por mutações no gene *VLDLR*, que codifica o receptor da lipoproteína de muita baixa densidade. Esta proteína transmembrana participa na sinalização para migração de neuroblastos durante o desenvolvimento do cerebelo e córtex cerebral^{5,25,26}.

3.3. ATAXIAS MITOCONDRIAIS

As ataxias causadas por deficiência de geração de energia mitocondrial formam um grupo, o qual está incluído a ataxia de Friedreich, a ataxia com deficiência de coenzima Q10, a ataxia por mutação da polimerase gama e a ataxia espinocerebelar de início precoce.

3.3.1. Ataxia de Friedreich

A ataxia de Friedreich (AF) foi descrita há mais de 140 anos e se constitui na primeira forma de ataxia autossômica recessiva identificada, tendo distribuição universal e prevalência estimada entre 1:30.000 e 1:50.000, com frequência de heterozigotos na população geral estimada entre 1:60 e 1:120^{27,28}. O início dos sintomas geralmente ocorre na segunda década de vida^{1,28}. Os critérios clínicos foram propostos por Harding¹ e são válidos até hoje. As principais características da doença são: padrão de herança autossômico recessivo, início antes dos 25 anos de idade, ataxia progressiva da marcha e dos membros, ausência dos reflexos tendíneos nas extremidades inferiores, disartria, perda da sensibilidade profunda distal, sinal de Babinski bilateral, fraqueza distal nos membros inferiores e estudos de condução nervosa evidenciando neuropatia sensitiva axonal. As funções cognitivas são preservadas, porém a habilidade de comunicação pode estar comprometida^{1,27,28,29,30}. Em média, após aproximadamente 15 anos de doença os pacientes ficam restritos a cadeira de rodas. Podem estar presentes movimentos oculares anormais, tais como nistagmo e instabilidade na fixação do olhar. Outras características que podem ser encontradas associadas ao quadro clínico principal são: atrofia óptica, surdez neurosensorial, atrofia em mãos e distal nos membros inferiores, escoliose, pés cavos e dedos em garra. Diabetes está presente em 10% dos casos, sendo necessária às vezes, a terapia com insulina. A cardiomiopatia ocorre em aproximadamente dois terços dos pacientes e consiste na principal causa de óbito. Existem variações significativas no tempo médio de doença, do início dos sintomas até o óbito, que tende a ocorrer em torno da quarta década de vida^{1,27,30}.

A RM do encéfalo na AF é normal; com a evolução da doença, pode-se detectar depósito de ferro nos núcleos denteados na sequência multigradiante *spin-echo*. Na RM da medula espinhal observa-se leve atrofia do segmento cervical, o que pode ser explicado pela perda numa fase precoce de neurônios sensitivos primários presentes nos gânglios das raízes dorsais^{27,28}. Estudos de condução nervosa caracteristicamente mostram neuropatia sensitiva axonal^{1,28}.

A AF é causada por mutações no gene *FRDA*, o qual codifica a frataxina, uma proteína envolvida com a regulação do ferro mitocondrial por meio do transporte e formação dos agrupamentos Fe-S (ferro-enxofre). O comprometimento da formação dos agrupamentos Fe-S compromete a cadeia respiratória mitocondrial, aumentando o estresse oxidativo e o acúmulo de ferro nas mitocôndrias²⁷. Quase todos os pacientes são homozigotos para a expansão GAA no intron 1 do gene *FRDA*. Indivíduos normais têm até 40 repetições de GAA, e nos pacientes com AF este número pode variar de 90 até mais de 1.700 repetições. A presença de expansões bialélicas confirma o diagnóstico, independente do fenótipo clínico^{27,28,31}. Aproximadamente 4% dos pacientes são compostos heterozigotos, com combinação de expansão de GAA em um alelo e mutação de ponto em outro²⁷. Formas previamente relatadas como atípicas da AF, tais como a forma de início tardio, a com manutenção dos reflexos e a Acadiana (relatada na Louisiana) são causadas por mutações no mesmo gene²⁷.

A idebenona, análogo sintético da CoQ10, e a vitamina E tem sido utilizadas no tratamento da AF, em fase de pesquisa³². A idebenona tem mostrado eficácia em controlar a progressão da cardiomiopatia hipertrófica nos pacientes com AF²⁷. Evidências preliminares indicam, também, que o deferiprone, um quelante do ferro

utilizado por via oral, contribui para reduzir a sobrecarga mitocondrial de ferro, mas a dose recomendada e a eficácia desse tratamento precisam ser estabelecidas³³.

3.3.2. Ataxia com Deficiência da Coenzima Q10

A deficiência primária da coenzima Q10 (CoQ10) é geneticamente heterogênea e tem espectro clínico variável, com manifestações multisistêmicas ou restritas ao sistema nervoso^{34,35,36}. Cinco formas de apresentação foram reconhecidas:

1. Forma encefalomiopática, caracterizada por: miopatia mitocondrial, mioglobínúria recorrente e sinais de comprometimento do sistema nervoso central^{37,38};
2. Forma infantil multissistêmica: início precoce, com encefalopatia grave e comprometimento de vários órgãos^{35,37};
3. Síndrome de Leigh: encefalopatia necrotizante grave^{35,39};
4. Forma miopática pura: miopatia mitocondrial e creatinoquinase elevada^{37,40,41}; e,
5. Forma atáxica: a mais freqüente^{35,37,42}.

A ataxia com deficiência de coenzima Q10 (ADCQ) é caracterizada por ataxia cerebelar progressiva, atrofia do cerebelo e níveis reduzidos de CoQ10 no músculo. Sintomas iniciais como hipotonia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e quedas freqüentes ocorrem antes dos três anos, enquanto que a ataxia cerebelar global, progressiva e a disartria se manifestam até a adolescência^{34,42,43}. Frequentemente estão presentes crises epiléticas generalizadas ou parciais e fraqueza muscular com predomínio proximal ou distal, além de

disfagia, oftalmoparesia, nistagmo, alteração dos movimentos sacádicos e do seguimento do olhar, neuropatia periférica axonal predominantemente motora, sinais piramidais e escoliose. A inteligência pode variar de normal a gravemente deficiente, porém pode ser difícil de ser avaliada em decorrência das limitações da fala e das habilidades motoras^{34,35,37,42,43}. O início tardio, na fase adulta, geralmente, está associado à hipogonadismo hipergonadotrófico^{35,44}.

A CoQ10, também conhecida como ubiquinona, é um composto lipofílico, o qual está envolvido no transporte de elétrons dos complexos I (NADH : ubiquinona oxirredutase) e II (succinato : ubiquinona oxirredutase) para o complexo III (ubiquinol : citocromo C oxidase) da cadeia respiratória^{35,37,42,43,45,46,47,48}. A deficiência de CoQ10 compromete a eficácia de transferência de prótons através da membrana mitocondrial interna, determinando redução na produção de ATP, e desta forma afetando todos os processos metabólicos dependentes de ATP^{35,45}. A principal fonte da CoQ10 é a síntese endógena, por meio de via metabólica complexa que não está totalmente esclarecida. São conhecidos quatro genes envolvidos com a biossíntese da CoQ10: *PDSS1* e *PDSS2* (prenildifosfato-sintase subunidades 1 e 2, respectivamente), *COQ2* (para-hidroxibenzoato-poliprenil transferase) e *ADCK3*, cujo produto atua como uma chaperona. Todas as enzimas envolvidas na biossíntese da CoQ10 são de codificação nuclear. A diversidade fenotípica pode estar relacionada ao grande número de genes e enzimas envolvidas na produção endógena de CoQ10^{37,42,48}.

O diagnóstico é baseado na reduzida quantidade de CoQ10 no tecido muscular (< 15 µg/g de tecido muscular), visto que o nível plasmático de CoQ10, geralmente, é normal. A histopatologia muscular é essencialmente normal e na RM

do encéfalo observa-se atrofia cerebelar global^{34,35,37,42,43}. Em alguns pacientes a redução da CoQ10 pode ser detectada nos fibroblastos^{35,42,43}. O teor de lactato sérico e líquórico raramente apresentam-se elevados^{34,37,42}.

O tratamento consiste na reposição oral da CoQ10 nas doses de 300 a 3.000 mg/dia, com ajuste da dose de acordo com a resposta clínica^{35,37,42,43}. Os resultados são variáveis: em alguns pacientes, a doença para de progredir, e em outros continua a se agravar^{34,35,37,41,42,43}. A eficácia do tratamento está relacionada com o estágio em que se encontra a doença e com o defeito bioquímico subjacente^{34,35,37,42}.

3.3.3. Ataxia com Mutação na Polimerase Gama

A polimerase gama (*POLG*) é um gene nuclear, cujo produto é responsável pela integridade do DNA mitocondrial⁴⁹. Mutações em *POLG* estão associadas com fenótipos clínicos variados: doença de Alpers (encefalopatia precoce grave com epilepsia intratável, depleção de mtDNA nos hepatócitos e insuficiência hepática), parkinsonismo e oftalmoplegia externa progressiva^{49,50,51,52}. Além destas apresentações, duas formas similares de ataxia estão associadas a mutações em *POLG*: a síndrome atáxica mitocondrial autossômica recessiva (conhecida também por SAMAR)^{6,53} e a neuropatia atáxica sensitiva com disartria/disfagia e oftalmoplegia (NASDO)^{49,54}.

A SAMAR é uma das ataxias recessivas mais frequentes na Finlândia^{6,11}. O quadro clínico típico, com início entre 5 e 40 anos, é constituído por: ataxia cerebelar, nistagmo, disartria, comprometimento importante da sensibilidade

profunda, arreflexia, cefaléia, mioclonias, tremor e declínio cognitivo. A epilepsia é uma manifestação frequente na SAMAR, mas não na NASDO, e inclui crises generalizadas ou parciais, que se tornam refratárias às medicações antiepiléticas ou evoluem para estado de mal epilético^{6,53}. A oftalmoparesia, quando presente, ocorre após a ataxia⁶.

Não existe marcador bioquímico para o diagnóstico de SAMAR, mas hiperproteínoorraquia está presente em alguns casos⁵³. À RM do encéfalo observa-se atrofia cerebelar e, na sequência pesada em T2, focos de hipersinal nos tálamos, núcleos denteados e núcleos olivares inferiores. Os estudos da condução nervosa demonstram neuropatia sensitiva motora axonal, e/ou desmielinizante^{6,53}. A biópsia de músculo é inconclusiva, mas por meio do Southern *blotting* ou pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (*real-time PCR*), podem ser identificadas múltiplas deleções do DNA mitocondrial. O diagnóstico é confirmado pelo sequenciamento do gene *POLG* e pela análise criteriosa das alterações identificadas, descartando a possibilidade de polimorfismo. As variantes patogênicas mais frequentes (p.A467T e p.W748S) são responsáveis pela maioria dos casos desta doença entre caucasianos^{6,50,51,53}. Não existe clara correlação genótipo/fenótipo nas doenças decorrentes de mutação na *POLG*^{12,50}.

3.3.4. Ataxia Espinocerebelar de Início Precoce

Considerada uma síndrome de depleção do mtDNA e semelhante a SAMAR, porém com início mais precoce¹², a ataxia espinocerebelar de início precoce (AECIP)

foi descrita apenas na Finlândia⁵⁵. O início ocorre antes dos dois anos, de forma aguda ou subaguda em crianças previamente saudáveis que se tornam desajeitadas no curso de uma infecção comum^{12,55,56}. Hipotonia, atetose em mãos e face e ataxia com ausência dos reflexos miotáticos são as primeiras manifestações. Oftalmoplegia e deficiência auditiva neurosensorial surgem na fase pré-escolar, enquanto que comprometimento da sensibilidade proprioceptiva, vibratória e tátil, sem alterações a dor ou a temperatura, são percebidas após a primeira década de vida. Por volta da adolescência, encontram-se restritos à cadeira de rodas, com importante atrofia muscular distal, pés cavos, leve a moderado declínio cognitivo e atrofia óptica sem perda visual significativa^{55,56,57}. Epilepsia refratária ao tratamento e episódios de estado de mal epilético tendem a ocorrer a partir dos vinte anos, e representam causas diretas de óbito ou de rápida deterioração^{12,55,56,57}. Alguns pacientes cursam com disfunção do sistema nervoso autônomo e, em meninas ocorre hipogonadismo primário^{56,57}.

Não há marcadores bioquímicos para a AECIP. Os resultados da eletroneuromiografia (ENMG) e da biópsia do nervo mostram alterações compatíveis com grave neuropatia axonal principalmente sensitiva. Ainda na biópsia de músculo pode-se observar depleção do DNA mitocondrial^{55,57}. Os estudos de neuroimagem em estágios precoces mostram atrofia cerebelar e com a progressão da doença observa-se atrofia olivopontocerebelar e espinocerebelar^{56,57}. Atrofia da medula espinhal (mais intensa no funículo posterior), do cerebelo e do tronco encefálico e importante perda das fibras mielinizadas nos nervos periféricos são detectadas pelos estudos patológicos⁵⁷.

A AECIP é causada por mutações no gene *C10ORF2*, que codifica a proteína *twinkle*, uma helicase específica do DNA mitocondrial, e uma isoforma menor, conhecida como *twinky*. A *twinkle* está envolvida com a manutenção e replicação do DNA mitocondrial, porém a função da isoforma *twinky* é desconhecida⁵⁸. A mesma mutação fundadora (p.Y508C) foi detectada na maioria dos pacientes finlandeses com a forma clássica de AECIP⁵⁸. Mutações no *C10ORF2* estão associadas a outros fenótipos diferentes como: doença de Alpers e uma forma dominante de oftalmoplegia externa progressiva^{58,59}.

3.4. ATAXIAS METABÓLICAS

As ataxias metabólicas apresentam em comum a possibilidade de tratamento eficaz, quando são diagnosticadas precocemente. Elas são decorrentes de defeitos enzimáticos ou de proteínas transportadoras, e incluem a ataxia com deficiência de vitamina E, a abetalipoproteinemia, a hipobetalipoproteinemia, a doença de Refsum de início tardio e a xantomatose cerebrotendínea.

3.4.1. Ataxia com Deficiência de Vitamina E

A ataxia com deficiência de vitamina E (ADVE) é caracterizada por fenótipo semelhante ao da ataxia de Friedreich, progressão mais lenta e reduzido nível sérico da vitamina E^{60,61}.

Esta entidade será abordada com mais detalhes em Ataxia com Deficiência de Vitamina E a partir da página 55.

3.4.2. Atalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia (ABL) é uma doença multissistêmica causada por defeito no metabolismo das lipoproteínas e cuja tríade diagnóstica clássica é constituída por acantocitose, retinopatia pigmentar atípica e degeneração espinocerebelar⁶². No primeiro ano de vida, os sinais clínicos são diarreia crônica persistente frente a uma dieta rica em gorduras e atraso no crescimento. A partir da primeira década de vida ocorrem ataxia global, alterações da sensibilidade profunda e superficial, ausência dos reflexos miotáticos e fraqueza proximal^{62,63,64,65}. Com a progressão da doença, surgem distúrbios de coagulação e retinite pigmentar atípica, caracterizada por perda da visão noturna ou para cores, associada a manchas retinianas brancas, brilhantes e pequenas, distribuídas irregularmente^{62,63}. As manifestações clínicas da ABL são atribuídas a mal-absorção de lipídios e de vitaminas lipossolúveis⁶⁶.

A apolipoproteína B (ApoB) é a principal proteína do VLDL e do LDL (lipoproteína de baixa densidade, ou *low-density lipoprotein*). A incorporação da ApoB nestas partículas é dependente da proteína de transferência de triglicérides microsomal, a MTP (microsomal transfer protein)^{65,66}. Mutações no gene que codifica a maior subunidade (88kD) da MTP é responsável pela ABL e ocasiona baixos níveis de colesterol LDL e VLDL^{62,64,65,66}. Baixos níveis séricos das vitaminas

A, K e E, além de anemia, redução na taxa de hemossedimentação, tempo de protrombina e creatinoquinase elevadas, também, são observados^{62,64,66}. A MTP está presente em vários tecidos, e a deficiência da enzima acarreta infiltração de lipídios na mucosa do intestino delgado e esteatose hepática^{62,64,66}.

O tratamento consiste em dieta com baixo teor de gordura e suplementação com ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis, vitamina K (5 mg/dia), vitamina A (10.000 a 50.000 UI/dia) e vitamina E (2.400 a 14.400 UI/dia)^{62,65,66}. O coagulograma é usado para monitorar a vitamina K, enquanto que os níveis séricos das vitaminas A e E servem para o ajuste das doses destas vitaminas^{62,64,66}.

Hipobetalipoproteinemia (HBL) é uma condição com manifestações e tratamento bastante similares a ABL, porém é causada por mutações no gene *APOB*, o qual codifica a apoB^{67,68}. Portadores heterozigotos de mutações no gene *APOB* têm níveis séricos reduzidos de apolipoproteína B, LDL e VLDL, enquanto que os heterozigotos para mutações no gene *MTP* têm perfil lipídico normal^{62,64,67}.

3.4.3. Doença de Refsum

A doença de Refsum (DR) é uma doença peroxisomal, caracterizada por retinopatia pigmentar, ataxia cerebelar, neuropatia sensitivo motora tipo mista e hiperproteínoorraquia. Inicia-se geralmente antes dos 20 anos de idade, e a cegueira noturna, secundária a retinopatia pigmentar, é o sintoma inicial mais frequente. Pode ocorrer ainda atrofia óptica, catarata, opacidade vítrea e nistagmo. Outras manifestações freqüentes são: anosmia, surdez coclear, ictiose, displasias ósseas e

alterações cardíacas. Distúrbios psiquiátricos e proteinúria são raros^{69,70,71,72,73,74}. Arritmias ou insuficiência cardíaca são causas de morte prematura em pacientes não tratados^{70,72}.

Nível sérico elevado do ácido fitânico (> 200 µM/L; valor de referência < 30 µM/L) é muito sugestivo, porém não específico para doença de Refsum^{70,73}. O ácido fitânico é derivado do radical fitoil, ligado a clorofila e produzido por bactérias presentes em ruminantes. Nos humanos, é oriunda apenas da ingestão de carne ou de derivados de ruminantes^{70,72,73}. O diagnóstico pode ser confirmado por medida da atividade da enzima fitanoil-CoA hidroxilase em fibroblastos ou por estudo molecular dos genes responsáveis^{69,70,71}.

A doença de Refsum é uma entidade geneticamente heterogênea e a maioria dos casos é causada por mutações no gene *PHYH*, que codifica a enzima fitanoil-CoA hidroxilase, presente na matriz peroxissomal e responsável pela α -oxidação de ácidos graxos de cadeia ramificada^{70,72,73}. Deficiência da peroxina 7 pode cursar com o mesmo fenótipo. Esta proteína, codificada pelo gene *PEX7*, está envolvida com importação peroxissomal de algumas enzimas, incluindo a fitanoil-CoA hidroxilase^{70,71}. Mutações no gene *PEX7* podem, também, causar uma grave doença da biogênese peroxissomal, conhecida como condrodissplasia punctata rizomélica tipo 1^{71,72}.

O tratamento consiste na restrição dietética do ácido fitânico, combinado, se necessário, com a plasmaférese, que reduz de forma mais rápida o nível sérico do ácido fitânico. Este método deve ser realizado com cautela, pois há risco de rápida liberação do ácido fitânico estocado nos tecidos e piora clínica aguda, da mesma forma que ocorre em períodos de infecção, estresse ou jejum prolongado^{70,73}. Com a

redução do ácido fitânico sérico ocorre parada na progressão da doença e melhora de alguns sintomas como ataxia e ictiose, por outro lado o efeito sobre a retinopatia pigmentar é incerto^{72,73}.

3.4.4. Xantomatose Cerebrotendínea

A xantomatose cerebrotendínea (XCT) é uma rara doença do metabolismo do colesterol, que leva a redução na produção dos ácidos biliares e acúmulo do produto tóxico colestanol. Caracteriza-se por catarata precoce e diarreia crônica de difícil controle e sem causa subjacente, evoluindo com ataxia global, paraparesia espástica crural, declínio cognitivo e xantomas tendíneos. O nível sérico elevado do colestanol é o marcador bioquímico da XCT. Ao exame de neuroimagem, a presença de lesões com hipersinal em núcleos denteados visualizados na sequência pesada em T2 é bastante sugestiva da doença^{75,76,77,78,79} (figura 2).

Esta doença será abordada de forma mais detalhada em Xantomatose Cerebrotendínea, com início na página 65.

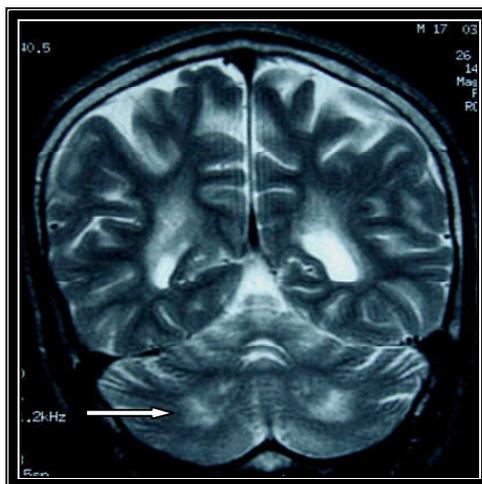


Figura 2: Hipersinal nos núcleos denteados (seta) em corte coronal na sequência pesada em T2, na RM do encéfalo (paciente XCT1)

3.5. ATAXIAS POR DEFEITO NO REPARO DO DNA

As ataxias que compõem este grupo são causadas por defeitos no reparo do DNA e apresentam alterações nos movimentos oculares extrínsecos e/ou marcadores bioquímicos. Estão incluídas: a ataxia telangiectasia, a ataxia telangiectasia semelhante, ataxia com apraxia oculomotora tipo 1, ataxia com apraxia oculomotora tipo 2, ataxia com apraxia oculomotora tipo 3 e ataxia espinocerebelar com neuropatia axonal tipo 1.

3.5.1. Ataxia Telangiectasia

A ataxia telangiectasia (AT), doença multissistêmica, tem a incidência estimada de 1/40.000 nascidos vivos nos Estados Unidos⁸⁰ e 0,5% de portadores da mutação no gene *ATM*, responsável pela AT, na população inglesa⁸¹. Ataxia progressiva com início antes dos 3 anos é a principal manifestação clínica^{80,82}. As telangiectasias (figura 3), outro marcador da doença, presente em 90% dos casos, surgem entre 2 – 8 anos de idade, sendo visualizadas em conjuntiva dos olhos, orelhas, face e pescoço^{80,82,83}. Alterações oftalmológicas são frequentes, como: nistagmo optocinéticos (81%) ou desencadeado pelo olhar (29%), sacadas hipométricas ou dificuldade em iniciar as sacadas (76%), anormalidades no seguimento (63%), estrabismo (38%) e apraxia oculomotora (30%)^{83,84}. Disartria, disfagia, hipomímia facial, hipotonia generalizada, neuropatia periférica e movimentos involuntários, como tremor e coreoatetose, surgem após os cinco anos de idade. Não há alterações cognitivas e alguns pacientes conseguem obter nível educacional superior, apesar das limitações motoras^{80,82,83,85}. No final da primeira década os pacientes deixam de deambular, e alguns desenvolvem diabetes na adolescência^{80,82}.

A imunodeficiência celular e humoral, uma característica comum nesta entidade, favorece as infecções sinupulmonares de repetição e aumenta a susceptibilidade a neoplasias linfoproliferativas^{80,82}. A terapia antineoplásica é complicada por causa da elevada radiosensibilidade nestes indivíduos, e dos efeitos adversos causados por radioterapia e quimioterapia⁸². Genitoras, portadoras de uma

única cópia mutada do gene *ATM*, tem risco aumentado de 3 a 4 vezes de desenvolver câncer de mama quando comparada a população geral⁸¹.

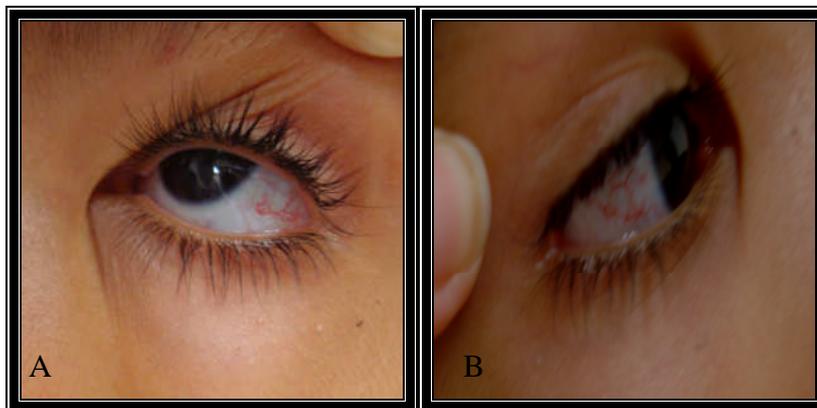


Figura 3: Telangiectasia em conjuntiva ocular em ambos os olhos (A e B), em um paciente com AT

O gene *ATM* codifica a enzima ATM serina/treonina quinase, uma grande proteína nuclear de 3056 aminoácidos, e que faz parte do complexo PI3-K (fosfatidilinositol-3-quinase) responsável pelo reparo do DNA, durante o ciclo celular, evitando a incorporação de mutações deletérias. O gene *ATM* é muito grande, contém 66 exons e seu sequenciamento é dispendioso, porém factível. A interpretação dos resultados é difícil, por causa do grande número de sequências variantes de significado incerto^{80,81,86}. A maioria dos pacientes é composto heterozigoto, e um grande número de mutações tem sido reconhecidas, das quais 85% são mutações nulas, que levam a códon de parada prematura. As mutações de troca de sentido compreendem somente a 10% das alterações patogênicas detectadas^{80,86}.

Alguns exames laboratoriais corroboram com o diagnóstico da AT: nível sérico elevado de alfa-fetoproteína (em > 95% dos casos) e reduzidos níveis de IgA,

IgE e linfócitos T no soro, com a quantificação dos linfócitos B normal ou elevada^{80,81,82,87}. No cariótipo pode-se evidenciar translocação entre os cromossomos 7 e 14 e no teste de radiosensibilidade, a predisposição para quebra cromossômica^{80,81,82}.

O estudo de neurocondução mostra um padrão de neuropatia sensitivo-motora axonal⁸⁵. Na RM do encéfalo observa-se atrofia cerebelar, inicialmente nas porções laterais dos hemisférios cerebrais e *vermis* superior do cerebelo, em fases mais tardia a atrofia torna-se mais difusa. Na fase precoce da doença a RM é normal^{80,88,89}. A exposição aos Raios-X deve ser evitada por causa da alta sensibilidade à radiação dos indivíduos com AT^{80,85}.

3.5.2. Ataxia Telangiectasia Símile

Entidade rara, ao todo foram descritos apenas dezesseis casos de ataxia telangiectasia símile (AT símile), oriundos da Arábia Saudita, Itália e Reino Unido^{90,91,92}. A AT símile caracteriza-se por ataxia lentamente progressiva com início entre 1 e 7 anos de idade associada a apraxia oculomotora, disartria e cognição normal. Os reflexos miotáticos inicialmente são exaltados e, depois, tornam-se hipoativos^{90,91,93}. Quanto às alterações oculares, observam-se atraso na convergência do olhar, reflexo vestibulo-ocular anormal, estrabismo e ausência de telangiectasias^{84,91,93}. Numa fase mais tardia, aparecem discinesia facial e da língua, coreoatetose e distonia, sugerindo comprometimento dos gânglios da base^{90,91}. A progressão da doença ocorre até a adolescência, quando tende a estabilizar⁹⁰.

Diferente da ataxia telangiectasia, não existe risco aumentados para infecções sinupulmonares recorrentes ou qualquer tipo de neoplasias, mas ocasionalmente microcefalia pode estar presente^{85,91}.

À RM do encéfalo observa-se atrofia do cerebelo^{90,91}. O teste de radiosensibilidade é positivo, porém com valores inferiores a AT^{82,90,91}.

A AT símile é causada por mutações no gene *MRE11*, localizado no cromossomo 11q21, próximo ao gene *ATM*^{92,93}. O produto gênico do *MRE11* faz parte do complexo MRN (Mre11 + Rad 50 + Nbs1), o qual reconhece a dupla quebra da fita do DNA⁹². Tanto mutações de troca de sentido e nulas já foram descritas, e a gravidade do fenótipo varia de acordo com o tipo de defeito molecular⁹¹. A maioria dos casos relatados é da Arábia Saudita, onde a frequência de portadores heterozigotos para a mutação p.W210C é de 0,5%⁹⁴.

3.5.3. Ataxia com apraxia oculomotora tipo 1

A ataxia com apraxia oculomotora tipo 1 (AAO1) tem início entre 1 e 20 anos e é caracterizada por movimentos involuntários, coréia, distonia em face ou membros superiores, ataxia global progressiva, disartria e tremor da cabeça e das mãos. Tais manifestações podem ser precedidas por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Com a progressão da doença, os movimentos involuntários são atenuados, e sinais de neuropatia periférica, como diminuição da sensibilidade profunda e superficial, hipo/arreflexia, atrofia distal e pés cavos tornam-se aparentes^{95,96,97,98,99,100,101,102}. As anormalidades da motricidade ocular extrínseca

incluem: nistagmo (100%), apraxia oculomotora (86%), instabilidade na fixação, piscamento exagerado e sacadas hipométricas^{13,95,96,99,101}. Em fases tardias, a apraxia oculomotora é mascarada pelo aparecimento da oftalmoparesia externa progressiva, iniciada com paralisia do olhar para cima^{95,100,101}. Atrofia óptica e lesões exudativas na retina e mácula ocasionalmente são relatadas^{95,99}. O comprometimento das funções cognitivas é amplamente variável^{13,97,98,99,100,101}.

A hipoalbuminemia e hipercolesterolemia são marcadores bioquímicos, enquanto que a CPK elevada é menos frequente^{13,96,97,98,99,100,101,102}. O estudo de neurocondução evidencia neuropatia axonal sensitivo motora^{95,96,97,98,100,102}. A RM do encéfalo mostra importante atrofia cerebelar, leve a moderada atrofia do tronco encefálico e, em fases mais tardias, atrofia cerebral associada^{95,97,98,99,100,101,102}. Perda das fibras nervosas mielinizadas e preservação das não mielinizadas são vistas na biópsia de nervo sural^{95,98,99,100,101}.

A AOA1 é causada por mutações no gene *APTX*, o qual codifica a aprataxina, proteína nuclear envolvida com o reparo da quebra da fita única do DNA, atuando por mecanismo semelhante ao da ATM. Muitas mutações foram relatadas, a maioria nos exons 5, 6 e 7 do gene *APTX*^{13,81,96,99,101,102,103,104}. O diagnóstico pode ser confirmado por seqüenciamento do DNA para identificação da mutação⁸¹. No Japão, a AOA1 é a primeira, e em Portugal, a segunda forma mais comum de AAR⁹⁷.

3.5.4. Ataxia com apraxia oculomotora tipo 2

A ataxia com apraxia oculomotora tipo 2 (AAO2) é caracterizada por ataxia global progressiva com início, geralmente, entre 8 e 25 anos de idade (variando de 3 a 30 anos), disartria, apraxia oculomotora (que está presente em menos de 50% dos casos), e neuropatia sensitivo-motora, com comprometimento da sensibilidade vibratória e arreflexia^{105,106,107,108,109,110,111}. Alterações da motricidade ocular extrínseca são comuns: seguimento sacádico (100%), nistagmo evocado pelo olhar (89%), limitada abdução (61%), estrabismo convergente (37%) e sacadas hipométricas (< 50%)^{106,107,108,111}. Coréia, distonia, tremor postural ou da cabeça, amiotrofia distal, pés cavos e escoliose são menos frequentes do que na AAO1. A cognição normalmente é preservada, porém há relatos de disfunção executiva^{105,106,108,111}. Menopausa precoce é observada em poucos casos com AOA2^{106,108}. A progressão é lenta, e a maioria dos pacientes torna-se cadeirante 10 anos após o início da doença^{106,108,111}.

A alfa-fetoproteína sérica está aumentada, porém apresenta valores mais baixos do que os encontrados na AT^{80,81,105,106,107,108,109,111}. Hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, elevação da creatinoquinase e de imunoglobulinas séricas (IgG e IgA) podem estar presentes^{105,107,108}. A RM de encéfalo mostra atrofia cerebelar difusa, mais intensa no *vermis*, ocasionalmente associada a atrofia pontina. Estudos de neurocondução mostram padrão de neuropatia sensitivo motora axonal e a biópsia do nervo sural evidencia perda das grandes fibras mielinizadas^{105,106,107,108,110,111}.

Mutações no gene *SETX*, que codifica a senataxina, são responsáveis pela AAO2. A senataxina está envolvida no processamento do RNA e no reparo do

DNA^{81,109,111}. A AAO2 é uma das formas de ataxias recessivas mais frequentes na Europa^{81,105,108}. Uma forma de esclerose lateral amiotrófica de herança autossômica dominante de início precoce (< 21 anos) pode, também, ser causada por mutações no gene *SETX*^{105,106,107}.

3.5.5. Ataxia com apraxia oculomotora tipo 3

A ataxia com apraxia oculomotora tipo 3 (AAO3), descrita recentemente, apresenta fenótipo semelhante ao da AT, mas com início após 8 anos de idade e progressão lenta. As características clínicas são marcha atáxica, disartria, apraxia oculomotora, atrofia cerebral e estudos de velocidade de condução nervosa normal. Não apresenta alterações bioquímicas definidas¹⁰³ e estudos realizados em fibroblastos demonstraram defeito na estabilização de p53 e falha na indução a apoptose, em resposta ao reparo do DNA¹¹². O *locus* gênico responsável por AAO3 ainda não foi determinado¹⁰³.

3.5.6. Ataxia Espinocerebelar com Neuropatia Axonal tipo 1

A ataxia espinocerebelar com neuropatia axonal tipo 1 (AECN) é uma entidade rara, descrita em 2002, em uma grande família da Arábia Saudita¹¹³. O início do quadro ocorre entre 13-15 anos com dificuldade à marcha, associada a ataxia moderada, disartria, fraqueza muscular e atrofia distal, ausência dos reflexos

miotáticos, pés cavos e diminuição da sensibilidade profunda. Crises epiléticas podem estar presentes, mas não há alterações cognitivas e nem da motricidade ocular¹¹³. Estudos de condução nervosa demonstram neuropatia sensitivo motora axonal e exames bioquímicos não contribuem de forma significativa para o diagnóstico, mas hipoalbuminemia e hipercolesterolemia podem estar presentes. No exame de neuroimagem observa-se leve atrofia cerebelar e cerebral¹¹³.

A AECN é causada por mutações no gene *TDPI*, o qual codifica a tirosil DNA fosfodiesterase 1 (TDP1), uma proteína envolvida no reparo da quebra de fita única do DNA^{81,113,114}. A AECN é um exemplo adicional da vulnerabilidade do sistema nervoso ao comprometimento no reparo do DNA, tal como ocorre com AT, AAO1 e AAO2^{113,114,115,116}.

3.6. ATAXIAS DEGENERATIVAS

As ataxias degenerativas são decorrentes de defeitos em proteínas que funcionam como chaperonas, as quais contribuem para que as proteínas recém sintetizadas assumam a conformação esperada. Duas formas de AAR pertencem a este grupo: a ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay e a síndrome de Marinesco-Sjogren.

3.6.1. Ataxia Espástica de Charlevoix Saguenay

A ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay (AECS) foi primeiramente descrita na região de Charlevoix e Saguenay, no nordeste da província de Quebec, Canadá^{117,118}. Nesta área a incidência é estimada em 1/1.932 recém-nascidos e supõe-se que 1 em cada 22 habitantes da região seja portador de uma mutação responsável pela AECS^{119,120}. Atualmente há relatos em todo o mundo, mas as maiores séries são do Canadá^{117,118,119,121,122,123,124,125}.

A queixa inicial pode ser atraso para deambular, quedas freqüentes ou instabilidade na marcha. A piora da doença é lenta e ataxia da marcha, disartria e paraparesia espástica são as principais manifestações nas duas primeiras décadas de vida. Após os vinte anos, os sinais piramidais podem ser mascarados pela progressão da neuropatia periférica, com exceção do sinal de Babinski, o qual permanece presente mesmo em estágios tardios da doença. Numa fase mais avançada, ocorrem fraqueza e atrofia distal, pés cavos e dedos em martelo^{117,118,119,121,123,124,125}. Em muitos casos, observa-se à fundoscopia hipermielinização das fibras que irradiam do disco óptico e vasos retinianos profundos. Nistagmo horizontal, seguimento sacádico e urgência miccional são comuns^{117,118,119,121,122,123,125}. Deficiência mental leve e declínio cognitivo foram observados em poucos pacientes^{117,123,125}. Por volta da terceira ou quarta década de vida, os pacientes tornam-se cadeirantes^{119,121,123,125}, depois ficam restritos ao leito e falecem por infecções recorrentes em torno da quinta década de vida¹¹⁹. Durante a gestação, a progressão da doença é aparentemente acelerada em mulheres afetadas, mas sem intercorrências para o feto¹¹⁹.

O estudo de neurocondução demonstra neuropatia axonal com leve desmielinização, com comprometimento mais importante das fibras sensitivas^{119,121,117,124,125}. Nos exames de neuroimagem, o achado mais consistente é a atrofia do *vermis* cerebelar, principalmente da porção superior^{117,118,119,121,122,123,124,125,126}. Há relatos, também, de afilamento da medula cervical e torácica, nas sequências pesadas em T2 e FLAIR, e que foi associado ao comprometimento dos tratos corticoespinais^{119,122,123,125,126}.

Numa fase inicial, a doença pode ser erroneamente diagnosticada como paralisia cerebral atáxica¹¹⁹. O diagnóstico de AECS é baseado nas manifestações clínicas e confirmado através da análise mutacional do gene *SACS*, localizado no cromossomo 13q11, e que codifica a proteína saccina^{118,119,121}. O papel atribuído a saccina é o de contribuir para o enovelamento adequado das proteínas, funcionando como chaperona^{124,127}. Como a deficiência de saccina causa neurodegeneração é uma incógnita, mas sabe-se que esta proteína é necessária para o desenvolvimento e manutenção dos neurônios e nervos periféricos¹²⁴.

3.6.3. Síndrome de Marinesco Sjögren

A síndrome de Marinesco Sjögren (SMJ) é uma rara doença multissistêmica¹²⁸. Apresenta como manifestações cardinais catarata congênita ou juvenil bilateral, atraso do desenvolvimento psicomotor, ataxia cerebelar e deficiência mental de leve a grave. Microcefalia, nistagmo, baixa estatura, cifoescoliose, pés planos ou planovalgos, hipogonadismo hipergonadotrófico e

miopatia são características adicionais que completam o quadro clássico da síndrome^{129,130,131,132,133}. Outras manifestações que podem estar presentes são: neuropatia periférica, surdez, atrofia óptica, estrabismo, espasticidade e crises epiléticas^{130,133}. Episódios graves e recorrentes de mioglobínúria podem levar a insuficiência renal¹²⁸. Apesar do curso da doença ser progressivo, ocasionando incapacidade motora, a sobrevida é longa^{131,134}.

A creatinofosfoquinase sérica frequentemente está elevada e a biópsia do músculo, nos casos com miopatia crônica, apresenta vacúolos subsarcolemais^{129,130,131,132}. Na ressonância magnética de encéfalo, a alteração mais característica, mas nem sempre presente, é atrofia ou hipoplasia do cerebelo. Achados esporádicos são atrofia cortical e leucoencefalopatia^{129,130,132,133,134,135}.

A SMJ é causada por mutações no gene *SIL1*, que codifica o fator de troca de nucleotídeo para a HSP70 (*heat-shock protein 70 family member HSPA5*), a qual funciona como chaperona molecular durante o enovelamento e transporte de proteínas recém sintetizadas no retículo endoplasmático^{132,136}. Redução do produto do gene *SIL1* diminui a síntese de proteínas no retículo endoplasmático¹³².

3.7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico diferencial das AAR é uma tarefa difícil, havendo sobreposição das manifestações clínicas entre as diversas apresentações. A tabela 2 apresenta as principais características de cada uma dessas doenças e a figura 1 é um algoritmo proposto para ajudar a investigação neste grupo. Além disso, é preciso ressaltar que a

ataxia pode ser uma manifestação presente em muitas outras entidades autossômicas recessivas progressivas, que comprometem primariamente outras estruturas, tais como: substância branca (por exemplo, leucodistrofia metacromática, leucoencefalopatia com substância branca evanescente e doença de Paelizeus-Merzbacher), neurônios (lipofuscinoses ceróide neuronal, doença de Tay-Sachs juvenil), ou malformações encefálicas mais difusas ou acompanhadas de manifestações sistêmicas exuberantes (hipoplasia pontocerebelar, defeitos congênitos da glicolização). A paralisia cerebral atáxica é um importante diagnóstico diferencial para as ataxias autossômicas recessivas de início precoce.

Estudos de neuroimagem, principalmente a ressonância magnética do encéfalo, são importantes para detecção de malformações e atrofia cerebelar. Marcadores bioquímicos rotineiros, como α -fetoproteína, colaboram com a diferenciação entre as ataxias de defeito do reparo do DNA. Outros testes bioquímicos mais específicos, como dosagem do ácido fitânico e da vitamina E, contribuem com a suspeita clínica de determinadas AAR, porém alguns deles, como por exemplo, a dosagem do colestanol sérico, são disponíveis em poucos serviços no mundo.

O acesso a análises moleculares é limitado, mas é disponível para a AF e, menos frequentemente, para AAO1 e AAO2. Muitos pacientes com possível AAR permanecem sem diagnóstico. Existem formas ainda mais raras de AAR que não foram abordadas nesta revisão, e certamente existem muitas outras que serão descritas e reconhecidas como entidades bem definidas nos anos vindouros.

Tabela 2: Principais características clínicas e dos exames complementares das ataxias autossômicas recessivas

	AC	SJ	HCRV	AF	ADCQ	AMPG	AECIP	ADVE	ABL	DR	XCT	AT	ATsím	AAO1	AAO2	AECN	AECS	SMS
Idade de início [†]	<1	<1	<1	>5	<20	>5	<2	2-52	<20	<20	1-36	<5	1-7	<20	8-22	13-15	1-10	<20
ADNPM	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
Hipotonia	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
Titubeio da cabeça	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Alterações oculares	N	N,AO, AS RP,DV	E	N,IO	DV, N AS, O	N,O, OS	DV,O	RP, DV	N,RP	RP,N, DV	C	N,AO, AS,E	N,AO, E	N,AO, O,IO, AS	N,AO, AS,E	-	N,AS	N,E, C
Neuropatia sensitiva	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fraqueza distal	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Reflexos miotáticos	NL	NL	NL ou ↑	↓	↓, NL ou ↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓ ou ↑	↓	↓ ou ↑	↓	↓	↓	↑	↓
Espasticidade	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Sinal de Babinski	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-
Pés cavus	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-
Movimentos involuntários	-	-	-	-	-	T,M,	CA	T,D	-	-	M,D	T,D, CA	D,CA	T,D, CA	T,M, D,CA	-	-	-
Transt. psiquiátricos	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Alteração cognitiva	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+
Epilepsia	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
Surdez	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Cardiopatía	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Diabete	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Radiossensibilidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Deformidades ósseas	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+
Alterações renais	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alterações hepáticas	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
ENMG	NL	NL	NL	SA	NL	SMA	SA	SA	SA	SMD	SMA	SMA	SMA	SMA	SMA	SMA	SMA	SMD
RM encéfalo	aC	AC	AC	NL	aC	aC, SB	AC	NL	NL	NL	aC SB	AC	AC	aC	aC	aC	aC	aC, SB
RM medula [‡]	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Laboratório	-	-	-	-	coeQ↓ musc	-	-	vitE↓	lipo↓ vitE↓	ac fit↑	colestano ol↑	Ig↓ afet↑	-	alb↓ col↑	αfeo↑ col↑	alb↓ col↑	-	CPK ↑
Tratamento	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-

Legenda: † =idade em que mais frequentemente se iniciam os sintomas; ‡ =atrofia da medula espinhal; + =pode estar presente; - =ausente ou incomum; ↑ =elevado; ↓ =diminuído. AAO1: Ataxia com apraxia oculomotora tipo 1; AAO2: Ataxia com apraxia oculomotora tipo 2; ABL: Abetalipoproteinemia; AC: Ataxia de Cayman; aC: atrofia de cerebelo; ADCQ: Ataxia com deficiência de coenzima Q10; ADNPM: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor; ADVE: Ataxia com deficiência de vitamina E; AECIP: Ataxia espinocerebelar de início precoce; AECN: Ataxia espinocerebelar com neuropatia axonal tipo 1; AECS: Ataxia espástica de Charlevoix Saguenay; AF: Ataxia de Friedreich; AO: apraxia oculomotora; APGM: Ataxia com mutação na polimerase gama; AS: alterações dos movimentos sacádicos; AT: Ataxia-telangiectasia; ATsím: Ataxia-telangiectasia símile; C: catarata; CA: coreoatetose; D: distonia; DR: Doença de Refsum; DV: diminuição da acuidade visual; E: estrabismo; HCRV: Hipoplasia cerebelar associado ao receptor do VLDL; IO: instabilidade na fixação do lhar; M: mioclonos; N: nistagmo; NL: normal; O: oftalmoparesia; RP: retinite pigmentosa; SA: neuropatia sensitiva axonal; SB: alteração da substância branca; SJ: Síndrome de Joubert; SMA: neuropatia sensitivo motora axonal; SMD: neuropatia sensitivomotora desmielinizante; SMS: Síndrome de Marinesco Sjögren; T: tremor; XCT: Xantomatose cerebrotendínea.

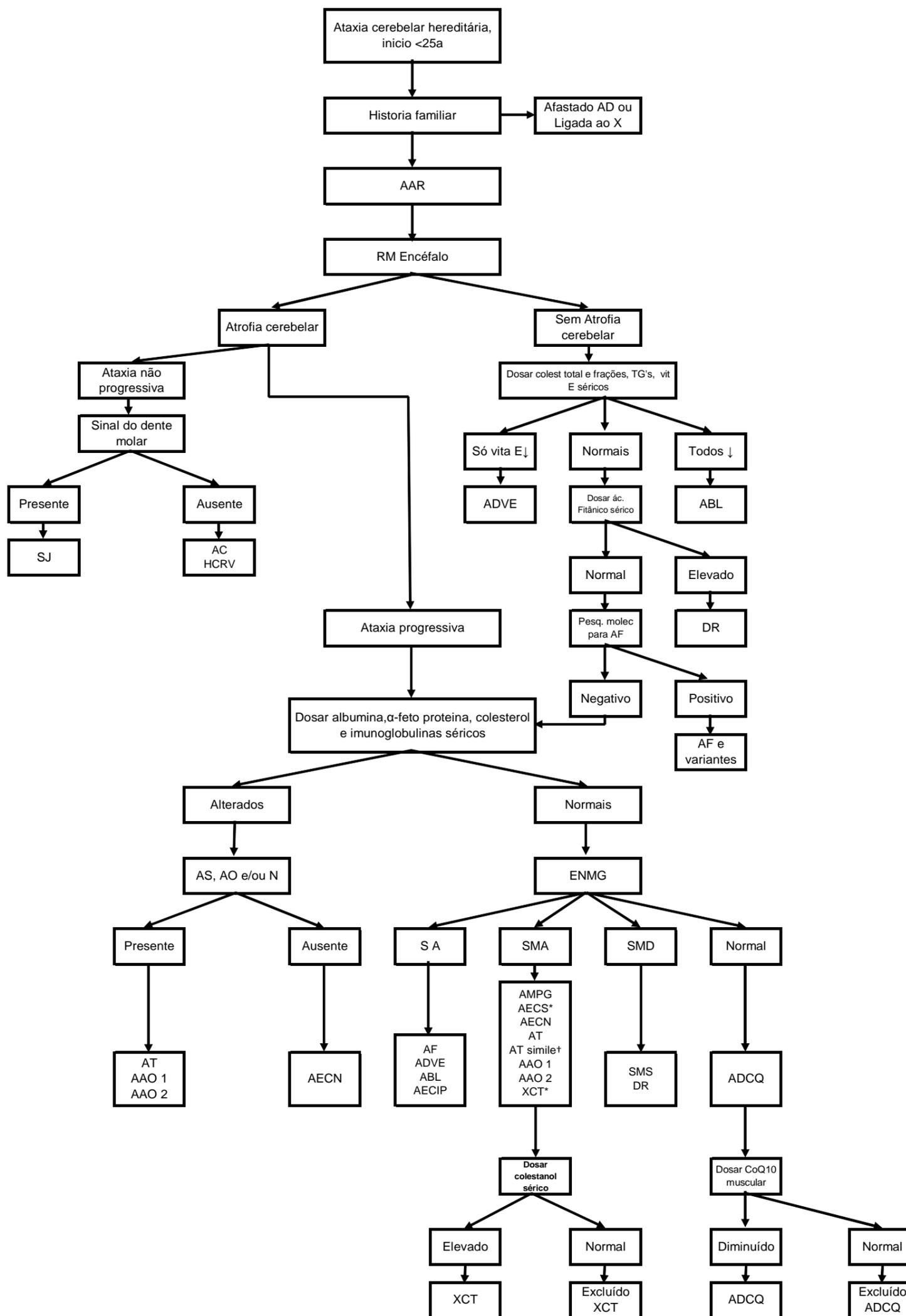


Figura 4: Algoritmo diagnóstico das principais AAR

* Cursa com espasticidade em membros inferiores. AAO1: ataxia com apraxia oculomotora tipo 1; AAO2: ataxia com apraxia oculomotora tipo 2; AAR: ataxias autossômicas recessivas; ABL: abetalipoproteinemia; AC: ataxia de Cayman; AD: autossômico dominante; ADCQ: ataxia com deficiência de coenzima Q10; ADVE: ataxia com deficiência de vitamina E; AECIP: ataxia espinocerebelar de início precoce; AECN: ataxia espinocerebelar com neuropatia axonal tipo 1; AECS: ataxia espástica de Charlevoix Saguenay; AF: ataxia de Friedreich; AO: apraxia oculomotora; APMG: ataxia com mutações na polimerase gama; AS: alterações dos movimentos sacádicos; AT símile: ataxia telangiectasia símile; AT: ataxia telangiectasia; DR: doença de Refsum; N: nistagmo; SA: Neuropatia sensitiva axonal; SJ: síndrome de Joubert; SMA: neuropatia sensitivo motora axonal; SMD: neuropatia sensitivo motora desmielinizante; SMS: síndrome de Marinesco Sjögren; XCT: xantomatose cerebrotendíneo.

4.Síndrome de Joubert

4.1. Revisão da Literatura

A síndrome de Joubert (SJ) é uma doença geneticamente determinada de herança autossômica recessiva que foi descrita pela primeira vez em 1969 por Marie Joubert e colaboradoresⁱ (*apud* Pellegrino¹³⁷). Nos Estados Unidos, a prevalência é estimada em 1:100.000 e calcula-se que a frequência de heterozigotos é de aproximadamente 1:160 indivíduos²².

Os critérios clínicos e radiológicos para o diagnóstico da SJ, propostos por Saraiva e Baraitser¹³⁸ e posteriormente revistos por Maria¹⁹, incluem:

- Hipotonia, principalmente axial, evidente desde o primeiro ano de vida, que tende a melhorar com o tempo;
- Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo a fala e as habilidades motoras adaptativas;
- Ataxia, percebido por volta do final do primeiro ano, com comprometimento importante da marcha;
- Presença do “sinal do dente molar”, identificado nos cortes axiais da ressonância magnética do encéfalo, formado pela combinação da hipoplasia do *vermis* cerebelar, pedúnculos cerebelares superiores alongados e aumento da fossa interpeduncular^{22,139} (figuras 1 e 7);
- E um dos seguintes critérios:

ⁱ Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis: A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969; 813-25

- Respiração irregular no período neonatal, caracterizada por períodos de frequência respiratória elevada, intercalados por apnéia prolongada;
- Anormalidades da motricidade ocular extrínseca incluindo nistagmo, ou apraxia oculomotora, ou dificuldades nos movimentos de seguimento.

Baseados nas características clínicas e no envolvimento frequente de outros órgãos e sistemas na SJ, Valente, Brancati e Dallapiccola²³, recentemente, propuseram uma classificação na qual os critérios clínicos de Maria¹⁹ e a presença do sinal neuroradiológico patognomônico da SJ (sinal do dente molar) foram definidos como critérios primários. Esta classificação propõe seis subgrupos:

- 1) Forma pura da SJ: apenas os critérios clínicos primários;
- 2) SJ mais retinopatia: critérios primários mais anormalidades da retina (amaurose congênita de Leber (ACL), retinite pigmentosa ou retinopatia inespecífica);
- 3) SJ mais alteração renal: critérios primários mais alterações renais (nefronofitose, alterações renais à ultrassonografia, como cistos renais ou perda da diferenciação corticomedular, ou defeitos na concentração urinária);
- 4) SCOR (síndrome cerebelo óculo renal) ou síndrome de Senior-Loken ou síndrome de Dekaban-Arima: critérios primários mais anormalidades da retina e alterações renais;
- 5) COACH (hipoplasia/aplasia do *vermis* cerebelar, oligofrenia, ataxia, coloboma e hepatopatia): critérios primários mais deficiência mental, coloboma do nervo

óptico ou corioretiniano e doença hepática (fibrose ou anormalidades histológicas). Nestes casos a nefronoftise pode estar presente.

- 6) Síndrome oro-facio-digital VI (SOFD VI) ou síndrome de Varadi-Papp: critérios primários mais anormalidade orofaciais (fenda lábio/palatina, lábio superior arqueado, tumores da língua, multiple frenuli, etc.) mais polidactilia mesaxial ou pré-axial.

Na SJ, podem ser reconhecidos dismorfismos, caracterizados por fronte proeminente, fontanela ampla, sobrancelhas curvilíneas, fissuras palpebrais pequenas e oblíquas para baixo, epicanto, narinas antevertidas, boca aberta com formato triangular e a língua sobre o lábio inferior, e baixa implantação das orelhas^{19,140,141}. Hiperacusia, meningoencefalocelos (geralmente occipital), microcefalia, escoliose, defeitos cardíacos congênitos, crises epiléticas de quaisquer tipos, atresia duodenal e cisto dermóide sacral^{22,137,142,143} podem estar presentes em indivíduos de qualquer subgrupo, além de alterações hepáticas que são compartilhadas pelos subgrupos 3 e 4, e o coloboma ocular identificado nos subgrupos 2 e 4²³.

A deficiência mental é grave na maioria dos pacientes, porém há casos de comprometimento mais leve ou de inteligência limítrofe. Transtornos comportamentais, como hiperatividade e agressividade, além de características autísticas, podem ser observados^{19,22,144}.

As alterações oftalmológicas são muito variáveis e incluem ptose uni ou bilateral, retinite pigmentosa, ACL, coloboma do nervo óptico ou corioretiniano e displasia da retina^{20,22,137}. Alterações renais, como insuficiência renal secundária à nefronoftise (doença renal tubulointerstitial cística) e cistos renais, são frequentes²².

A SJ, além da ampla variabilidade clínica, apresenta heterogeneidade genética^{20,22,23}. A base molecular não está totalmente esclarecida e a confirmação diagnóstica por meio de estudos moleculares ainda não é disponível clinicamente²². Até o momento são conhecidos sete *loci* para a SJ e cinco de seus genes foram identificados (tabela 3). Os produtos destes genes estão envolvidos com a formação e funções dos cílios primários, organelas sofisticadas encontradas em vários tecidos, incluindo epitélio dos túbulos renais e ductos biliares, fotorreceptores da retina e neurônios do encéfalo. Acredita-se que eles atuem no desenvolvimento e funcionamento dos órgãos nas quais estão presentes²³.

Mutações nos diferentes *loci* foram identificadas em subgrupos distintos como mostra a tabela 4. O grande desafio é tentar correlacionar a clínica a um gene específico, visando pesquisas moleculares direcionadas^{20,22,23}.

O *locus* JBTS1, para o qual não existe um gene identificado, encontrava-se em homozigose em quatro famílias com fenótipos bastante homogêneos, que incluía retinopatia pigmentar, perda visual leve, apraxia oculomotora e ausência de anormalidades respiratórias^{23,145}.

Por outro lado, o fenótipo associado ao *locus* JBTS2, também sem um gene identificado, é muito diversificado, com envolvimento da retina e/ou renal e muita variação inter e intrafamiliar^{23,146}.

Tabela 3: Aspectos moleculares da síndrome de Joubert

Loco	Localização	Gene	Proteína	Referência
JBTS1	9q34.3	Não conhecido	?	Saar et al., 1999 ¹⁴⁵
JBTS2	11p12-q13.3	Não conhecido	?	Keeler et al., 2003 ¹⁴⁶
JBTS3	6q23.3	<i>AHII</i>	Jouberina	Dixon-Salazar et al., 2004 ¹⁴⁷ Ferland et al., 2004 ¹⁴⁸
JBTS4	2q13	<i>NPHP1</i>	Neprocistina-1	Parisi et al., 2004 ²¹
JBTS5	12q21.34	<i>CEP290</i> (<i>NPHP6</i>)	Neprocistina-6	Sayer et al., 2006 ¹⁵⁰
JBTS6	8q21.1-q22.1	<i>TMEM67</i>	Meckelina	Baala et al., 2007 ¹⁵²
JBTS7	16q12.2	<i>RPGRIP1L</i>	Proteína Phantom	Arts et al., 2007 ¹⁵³ Delous et al., 2007 ¹⁵⁴

Mutações no *AHII*, responsável por cerca de 10% dos casos de SJ²², é encontrado principalmente entre pacientes do subgrupo 2, cursando com comprometimento da retina que acarreta de leve redução da visão a ACL. Costuma apresentar-se com deficiência mental de moderada a grave intensidade e anormalidades respiratórias no período neonatal. Podem estar presentes anormalidades adicionais do sistema nervoso como polimicrogiria, hipoplasia do corpo caloso e atrofia frontal, além do maior risco em desenvolver doença renal progressiva^{22,23,147,148}.

A deleção homocigótica do gene *NPHP1* foi identificada em alguns pacientes (~2%) com SJ e nefropatia, nos quais os sintomas renais têm início na segunda década. Entre eles o sinal do dente molar foi considerado leve, visto que a hipoplasia do vermis cerebelar é moderada e os pedúnculos cerebelares superiores são finos e alongados^{21,22,23}.

Tabela 4: Correlação entre os diferentes *loci*/genes mutados e os subgrupos da síndrome de Joubert

Subgrupos	Total de	SJ	SJ com	SJ com	SCOR	COACH	SOFD
Locus ou	casos	clássica	retinopatia	nefropatia			VI
Genes							
<i>JBTS1</i>	09	+	+	-	-	-	-
<i>JBTS2</i>	12	-	+	+	-	-	-
<i>AHI1</i>	49	+	++	-	+	-	-
<i>NPHP1</i>	14	-	-	+	+	-	-
<i>CEP290</i>	57	-	+	-	++	-	-
<i>TNEM67</i>	02	+	-	-	-	-	-
<i>RPGRIP1L</i>	15	-	-	++	-	+	-

Legenda: - = relatos raros ou ausentes; + = poucos casos relatados; ++ = relatos frequentes. SCOR: síndrome cerebelo óculo renal; COACH: hipo/aplasia do *vermis* cerebelar, oligofrenia, ataxia, coloboma e hepatopatia; SOFD VI: síndrome oro-facio-digital VI

Aproximadamente metade dos casos classificados como SCOR apresentam mutações no gene *CEP290*, incomum nos outros subgrupos. O comprometimento da retina consiste em distrofia da retina ou ACL. Nos casos com mutação no *CEP290* há elevado risco do aparecimento de insuficiência renal a partir dos 4 anos até o início da segunda década e pode estar presente colobomas e encefalocele^{22,23,149,150,151}.

Apenas dois pacientes com a forma clássica da SJ e deficiência mental moderada a grave apresentaram mutações no gene *TNEM67*^{23,152}. Três crianças dos 15 indivíduos com critérios clínicos e radiológicos para SJ e mutações no gene *RPGRIP1L*, apresentaram fenótipo da forma pura e foram considerados jovens para afastar a possibilidade do envolvimento renal no futuro. Onze destes quinze preenchem critérios para o subgrupo 3^{23,153,154}.

O prognóstico da SJ é tão heterogêneo quanto a doença, variando de óbito neonatal a sobrevida até a vida adulta com pouca limitação^{137,155}. Com o decorrer do tempo, pacientes que sobrevivem ao período de lactância tendem a melhorar da

ataxia, hipotonia e das anormalidades dos movimentos oculares, sendo a característica mais persistente a disartria^{22,155}. Quanto à marcha, algumas crianças adquirem de forma independente no período de 19 meses aos 10 anos, outras ficam restritas a cadeira de rodas por toda a vida^{19,142,143}.

Complicações como insuficiência renal ou hepática e distrofia da retina, podem surgir com o decorrer da idade, principalmente no final da primeira década, por isso é importante que avaliações oftalmológicas e das funções renal e hepática, sejam realizadas regularmente em pacientes com o diagnóstico de SJ²².

4.2. Casuística e Metodologia

Nesta série de casos foram incluídos pacientes com critérios clínicos e radiológico de SJ, que procuravam atendimento médico no Ambulatório de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da FMUSP. O estudo observacional foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (Anexo B) e os responsáveis pelos sujeitos incluídos neste estudo consentiram em participar.

Cinco indivíduos, com idade variando de 4 a 11 anos, três do sexo feminino, participaram desta casuística. A paciente SJ1 é filha de pais primos em primeiro (figura 5). Todos realizaram RM de encéfalo e avaliação oftalmológica. Três pacientes fizeram eletrorretinograma (ERG). Exames laboratoriais para avaliar função hepática e renal foram feitos por quatro crianças. Todos realizaram ultrassonografia de abdome e vias urinárias. Apenas o caso SJ 2 submeteu-se a avaliação neuropsicológica.

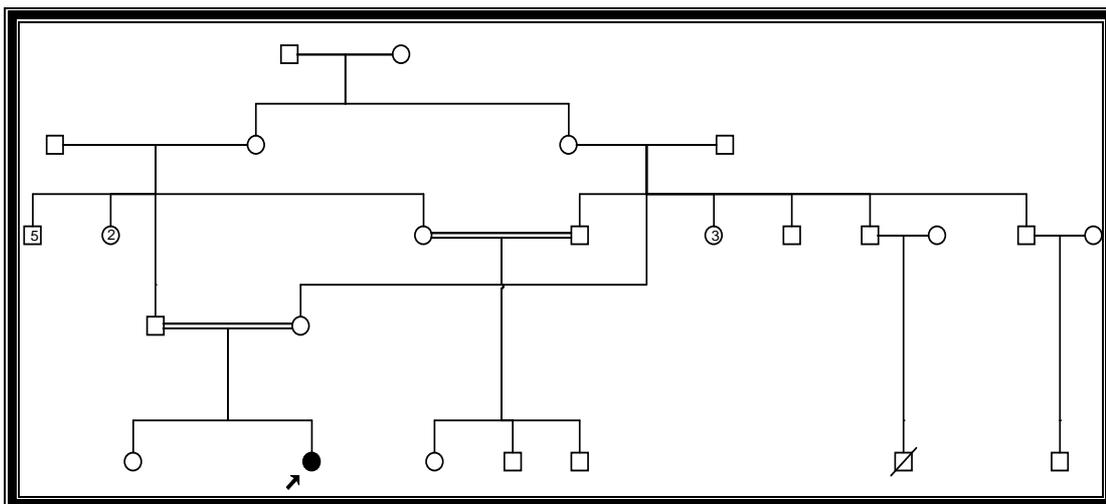


Figura 5: Heredograma da família da paciente SJ1

4.3. Resultados

A tabela 5 apresenta o resumo dos achados clínicos e dos exames complementares realizados pelos cinco casos.

Graus variados de hipotonia, ataxia e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor foram reconhecidos em todos os pacientes. Nesta série, não foi observada alteração respiratória no período neonatal. Todos apresentaram características dismórficas faciais leves, sendo as mais consistentes a base do nariz alargada e as sobrancelhas espessas (curvilíneas), e a boca aberta em formato triangular, observada nos pacientes SJ3 e SJ4 (figura 6). Os movimentos anormais dos olhos melhoraram com o decorrer do tempo nos pacientes SJ1, SJ2 e SJ5. O sujeito SJ2 apresentou dificuldades de memória, das habilidades visuo-espaciais e da fluência verbal na avaliação neuropsicológica. Distúrbios do comportamento, como

características autísticas estavam presentes nos casos SJ4 e SJ5. Não foi relatada epilepsia.

Tabela 5: Resumo das características clínicas e dos principais exames complementares dos pacientes com síndrome de Joubert

	SJ1	SJ2	SJ3	SJ4	SJ5
Idade na avaliação (anos)	6	7	4	4	13
Idade no diagnóstico (anos)	4	1	2	4	3
Gênero	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Fala	Dislalia	Disatria	Palavras isoladas	Não	Não
Motricidade ocular extrínseca	Apraxia oculomotora, seguimento sacádico	Seguimento sacádico, alteração do olhar conjugado	Em varredura Não fixa	Em varredura Não fixa	Em varredura Não fixa
Deficiência visual	Erro de refração	Não	Sim	Amaurose de Leber	Sim
Fundoscopia	Normal	Normal	Distrofia da retina	Não realizada	Coloboma de íris
ERG	Não realizado	Não realizado	Resposta extinta	Resposta extinta	Resposta extinta
Marcha	Independente, com discreto alargamento da base	Independente, com discreto alargamento da base	Deambula com apoio	Não deambula	Atáxica, Lenta
Deficiência mental	Leve	Leve	Moderada	Grave	Grave
Transaminases	Normais	Normais	Elevadas	Não realizada	Elevadas
Função renal	Normal	Normal	Normal	Não realizada	Creatinina elevada
Ultrassonografia do abdome	Normal	Normal	Normal	Cistos renais; aumento da ecogenicidade do parênquima renal	Aumento da ecogenicidade córtico medular renal



Figura 6: Fotos dos pacientes SJ1 (A), SJ2 (3), SJ4 (C) e SJ5 (D), mostrando os dismorfismos faciais leves de SJ

O caso SJ5, agora com 11 anos, tinha funções renal e hepática prévias normais, mas na última avaliação apresentava ALT = 221U/L [valor de referência (VR) < 31 U/L], AST = 145 U/L (VR < 31 U/L) e creatinina = 0.92 mg/dL (VR < 0.87 mg/dL). Além disso, neste paciente foi observado alterações renais sugestiva de nefropatia parenquimatosa, ao exame de ultrassonografia das vias urinárias. Todos os pacientes apresentavam o *sinal do dente molar* nos cortes axiais da RM do encéfalo (figura 1 e 7). Nos casos SJ4 e SJ5 (figuras 7C e 7D), os pedúnculos cerebelares encontravam-se mais alongados e menos espessados, e o quarto ventrículo mais alargado do que as imagens dos outros casos (figuras 1, 7A e 7B).

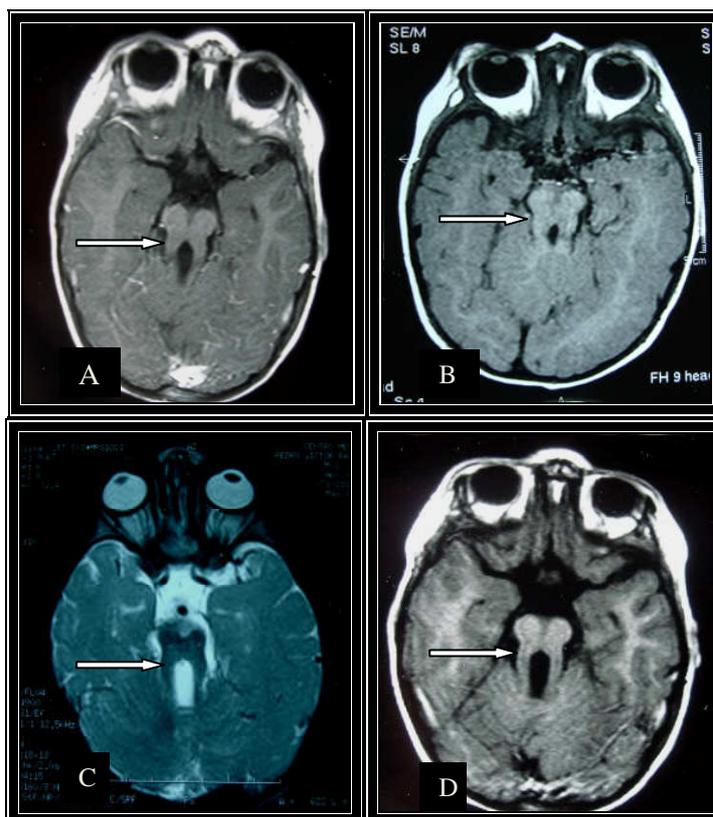


Figura 7: Sinal do dente molar (setas) em cortes axiais da RM do encéfalo dos pacientes SJ1 (A), SJ2 (B), SJ4 (C) e SJ5 (D)

4.4. Discussão

Entre os cinco indivíduos estudados nesta série, segundo a classificação proposta por Valente e cols, dois (SJ1 e SJ2) podem ser alocados no subgrupo 1, que é a forma pura da SJ, caracterizada por fenótipo leve e sem alterações extra-neurológicas. Os outros três pacientes são mais acometidos: a presença de retinopatia no caso SJ3 é característica do subgrupo 2 (SJ + retinopatia), enquanto que o caso SJ4, mais grave, tem alterações renais e ACL e foi diagnosticado como SCOR (subgrupo 4). A presença de coloboma e alterações renais e hepática no caso SJ5, o

classifica como COACH (subgrupo 5), uma das formas raras da síndrome de Joubert, juntamente com o subgrupo 6 (SOFD VI)²³.

Movimentos anormais dos olhos, sem comprometimento da visão, foi observado em apenas um paciente (SJ2). Deficiência visual grave, causada por retinite ou coloboma, estava presente em três dos cinco pacientes. Em dois deles (SJ4 e SJ5), características autísticas estavam associadas.

Anormalidades respiratórias, como episódios de hiperpnéia intercalado com apnéia prolongada, um dos critérios diagnósticos mais precoces não ocorreu em nenhum dos casos. A idade no diagnóstico variou de 1 a 4 anos. O caso SJ4, apesar do reconhecimento da ACL aos 5 meses e da presença do sinal do dente molar na ressonância magnética do encéfalo realizada aos 2 anos, o diagnóstico de síndrome de Joubert só foi feito aos 4 anos.

Nos casos SJ4 e SJ5, que tem a fala e a marcha mais comprometidas, tem grave deficiência mental associada às características autísticas de comportamento e deficiência visual congênita. No entanto, o caso SJ5, agora na adolescência, continua evoluindo com aquisições motoras, apesar do atraso do desenvolvimento importante e da fala ausente.

O reconhecimento do sinal do dente molar nos cortes axiais da RM do encéfalo é essencial para o diagnóstico de SJ. Os sinais precoces como alterações respiratórias e movimentos anormais dos olhos, podem sugerir a síndrome, porém as outras manifestações são inespecíficas.

Uma vez diagnosticado a síndrome de Joubert, é recomendado realizar uma avaliação funcional e estrutural cuidadosa dos rins, fígado e retina. Periodicamente, estes exames devem ser repetidos, visto que as manifestações podem ser mais tardias

no final da primeira década^{22,23}, como ocorreu com o caso SJ5. Estabelecer o prognóstico da síndrome numa fase inicial é muito arriscado.

A variabilidade clínica da síndrome é explicada não somente pela heterogeneidade genética, como também pela marcada diversidade fenotípica associada a diferentes mutações de um mesmo gene. Esta variação nas características clínicas pode ser observada tanto entre diferentes famílias como entre irmãos²³.

5. Ataxia com Deficiência de Vitamina E

5.1. Revisão da Literatura

A ataxia com deficiência de vitamina E (ADVE) foi descrita pela primeira vez em 1981¹⁵⁶ e reconhecida como entidade independente desde 1993⁴. A maior prevalência é observada no norte da África, aonde chega a ser tão comum quanto a ataxia de Friedreich (AF)^{7,61}, e no sul da Itália¹⁵⁷. Há relatos dessa doença em outros países da Europa, da América do Norte e no Japão^{7,11,60,158}. No Brasil, a ADVE nunca foi relatada.

A ADVE é uma doença geneticamente determinada, de herança autossômica recessiva, que clinicamente se caracteriza por ataxia axial e apendicular de caráter progressivo, disartria, abolição dos reflexos miotáticos, diminuição da sensibilidade profunda, escoliose e pés cavos^{4,7,60,61,157,159,160}. Movimentos involuntários do tipo distonia, tremor e mioclonia, sinais vestibulares e amiotrofia distal podem estar presentes^{158,160,161}. A retinite pigmentar pode ser, em alguns casos, a primeira manifestação da doença^{158,162}. O início dos sintomas ocorrem geralmente antes dos 25 anos de idade, podendo variar entre 2 e 52 anos^{7,10,60,157,160,162,163}.

O fenótipo da ADVE tem semelhanças com o observado na ataxia de Friedreich (AF), porém tem progressão mais lenta e a idade de início pode ser mais tardia. A miocardiopatia é mais frequente entre indivíduos com AF do que com ADVE^{4,60,61,157}. Por outro lado, titubeio da cabeça (encontrado em 28% dos casos) e distonia (observado em 13%) são mais característicos de ADVE^{7,60}.

O diagnóstico é estabelecido por meio da dosagem de vitamina E no soro, com valor inferior a 2,5 mg/L (valor de referência: 5 a 20 mg/L)^{4,60,61,156,160,164}. O exame de neuroimagem é habitualmente normal, mas pode evidenciar leve atrofia

cerebelar^{7,157,159,160}. Os estudos de condução nervosa mostram em geral neuropatia axonal sensitiva de intensidade leve à moderada. Este exame, contudo, pode ser normal ou apresentar alterações sugestivas de desmielinização^{7,159,160,165}.

A ADVE é causada por mutações no gene α -TTP, localizado no cromossomo 8q13.1-13.3, que codifica a proteína de transferência do α -tocoferol (α -TTP), que se expressa principalmente no fígado^{166,167}. A função desta proteína é transportar o α -tocoferol, componente biologicamente ativo da vitamina E, dos quilomícrons para a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL, de *very low density lipoprotein*). Das quatro diferentes formas de vitamina E (α -, β -, γ - e δ -tocoferol) que são absorvidas no intestino e incorporadas aos quilomícrons, apenas o α -tocoferol é transferido ao VLDL e por meio dele transportado para todas as células do organismo^{3,168}. A vitamina E atua como antioxidante lipídico e estabilizador de membranas biológicas e, também, regula a expressão de genes, por meio de ligação com os receptores nucleares^{166,168}.

Pelo menos 23 mutações patogênicas no gene α -TTP já foram descritas, sendo que a mais frequente delas, denominada c.744delA, é encontrada na região do Mediterrâneo, especialmente no norte da África e no sul da Europa. Está associada a um fenótipo grave, e acredita-se que um único evento fundador tenha dado origem a esta mutação^{7,61,157,167}. No Japão, a mutação mais frequente, p.H101G, está correlacionada a fenótipo brando, de início tardio e com retinite pigmentar como uma das manifestações iniciais^{158,162}.

A administração oral de 40 mg/Kg/dia de vitamina E para crianças e de 600 a 2400 mg/dia para adultos, promove em poucos dias a elevação dos níveis séricos de α -tocoferol^{3,60,61,158,163,169}. O tratamento deve ser contínuo, pois quando interrompido,

ocorre rápida queda na concentração sérica da vitamina E. O alvo deve ser a manutenção do nível sérico acima de 6 mg/L^{60,61,160}, ou, como sugere Pandolfo¹⁷⁰, próximo a 20 mg/L, que é o limite superior da normalidade. A suplementação da vitamina E detém a progressão da doença e promove melhora das manifestações cerebelares, da marcha e da sensibilidade^{60,157,158,160,163,169}. Indivíduos pré-sintomáticos, portadores de ADVE, que recebem suplementação da vitamina E não manifestam a doença⁶¹.

5.2. Casuística e Metodologia

Este estudo observacional de série de casos incluiu pacientes que procuraram atendimento médico no Ambulatório de Neurologia Infantil do HCFMUSP. Uma vez confirmado o diagnóstico de ADVE por meio da dosagem sérica de vitamina E do(s) caso(s) sintomáticos, esta análise também foi oferecida aos irmãos.

Parte do seguimento dos pacientes foi realizada no Centro de Saúde do município de Apiaí, SP, visto que a família 2 tinha grande dificuldade em se deslocar para atendimento em São Paulo, SP. Nos dois locais, a avaliação clínica foi realizada pelos mesmos observadores. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (Anexo B) e os responsáveis legais pelos sujeitos deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

A fração biologicamente ativa da vitamina E, o α -tocoferol, foi medido por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detector eletroquímico, utilizando sistema desenvolvido pela Chromsystems Instruments & Chemicals

(Munique, Alemanha) e validado pelo Fleury Medicina Diagnóstica (São Paulo, SP). Os valores de referência são os indicados pelos fabricantes e foram confirmados durante o processo de validação, e o limite de quantificação estabelecido foi de 0,5 mg/L. O estudo de velocidade de condução nervosa e a ressonância magnética de crânio foram realizados em dois pacientes.

Ao todo foram incluídos, neste estudo, quatro indivíduos pertencentes a duas famílias, que foram acompanhados por período de 1 a 5 anos. O caso ADVE1 é filho de pais primos em primeiro grau (figura 8). A família 2 (figura 9), não apresenta consanguinidade e, é natural e procedente do Vale do Ribeira (SP e PR) há muitas gerações, não pertencendo a grupo étnico definido.

Imediatamente após o diagnóstico, os pacientes passaram a receber suplementação oral de vitamina E com dose inicial de 800 a 1200 mg ao dia.

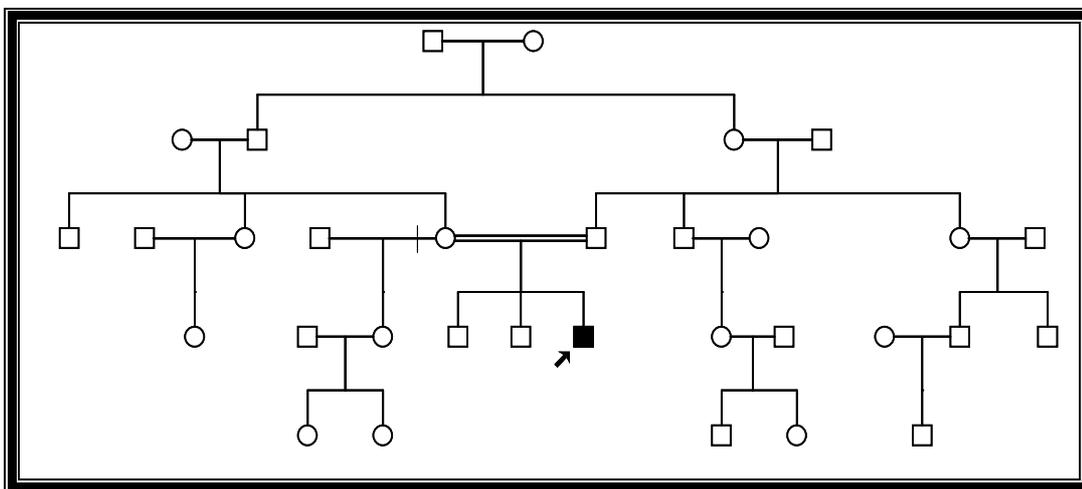


Figura 8: Heredograma da família do paciente ADVE1

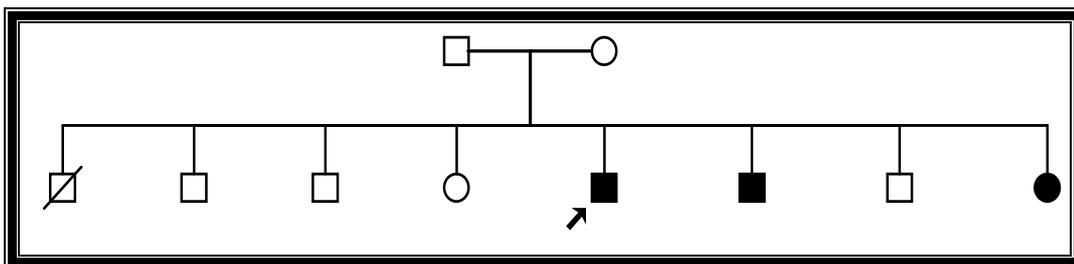


Figura 9: Heredograma da família do paciente ADVE2 (caso índice)

5.3. Resultados

Os resultados da avaliação clínica e dos principais exames complementares estão apresentados na tabela 6.

Os pacientes que apresentavam queixas clínicas tinham associadamente dificuldade no aprendizado, que pode em parte ser atribuído aos problemas motores e à disartria. Não foi realizada, contudo, uma avaliação cognitiva formal. Não se observou alterações da motricidade ocular e o fundo de olho foi normal em todos os pacientes. Os reflexos miotáticos encontravam-se globalmente abolidos e a sensibilidade superficial estava preservada em todos os casos. O sinal de Romberg era positivo em dois pacientes (ADVE2 e ADVE4) e nos demais a avaliação encontrava-se prejudicada.

Tabela 6 – Resumo das características clínicas e dos principais exames complementares dos pacientes com ataxia com deficiência de vitamina E

	ADVE1 (Fam 1)	ADVE2 (Fam 2)	ADVE3 (Fam 2)	ADVE4 (Fam2)
Idade do início dos sintomas (anos)	6	12	11	Sem queixas
Idade no diagnóstico (anos)	14	17	15	7
Idade da avaliação (anos)	15	22	20	12
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino
Sintoma inicial	Fala escandida	Dificuldade a marcha	Dificuldade a marcha	Dificuldade em andar em tandem (ao exame)
Titubeio da cabeça	Sim	Não	Não	Não
Disartria	Sim	Sim	Sim	Não
Ataxia	Global	Global	Global	Discreta apendicular
Distonia	Em mãos	Em mãos	Em mãos	Não
Fraqueza muscular	Dorsiflexão dos pés, grau IV	Dorsiflexão dos pés, grau IV	Dorsiflexão dos pés, grau IV	Não
Atrofia muscular	Não	Distal em MMII	Distal em MMII	Não
Sensibilidade vibratória	Hipopalestesia distal nos 4 membros	Hipopalestesia em háluces	Hipopalestesia em háluces	Hipopalestesia em háluces
Sensibilidade cinético-postural	Preservada	Anartrestesia em háluces	Anartrestesia em háluces	Preservada
Sinal de Babinski	Bilateral	Ausente	Ausente	Ausente
Locomoção	Em cadeira de rodas	Deambula com muletas	Em cadeira de rodas	Marcha incaracterística
Pés cavos	Sim	Sim	Sim	Sim
Deformidade da coluna	Lordose Escoliose	Escoliose tóraco lombar	Escoliose tóraco lombar	Não
ENMG	Neuropatia Pré-ganglionar Axonal	Normal	Não realizou	Não realizou
RM do encéfalo	Malformação de Chiari tipo I	Normal	Não realizou	Não realizou
Vitamina E sérica (VR: 5-20 mg/l)	0,6 mg/L	< 0,5 mg/L	< 0,5 mg/L	< 0,5 mg/L
Reposição da vitamina E	3.600 mg/dia	1.200 mg/dia	1.200 mg/dia	1.200 mg/dia
Vitamina E sérica durante tratamento	25,4 mg/L	6,9 mg/L	11,4 mg/L	9,5 mg/L
Evolução	Melhora do titubeio e coordenação	Hipopalestesia em todo MMII; melhora da marcha	Melhora da ataxia apendicular	Estável

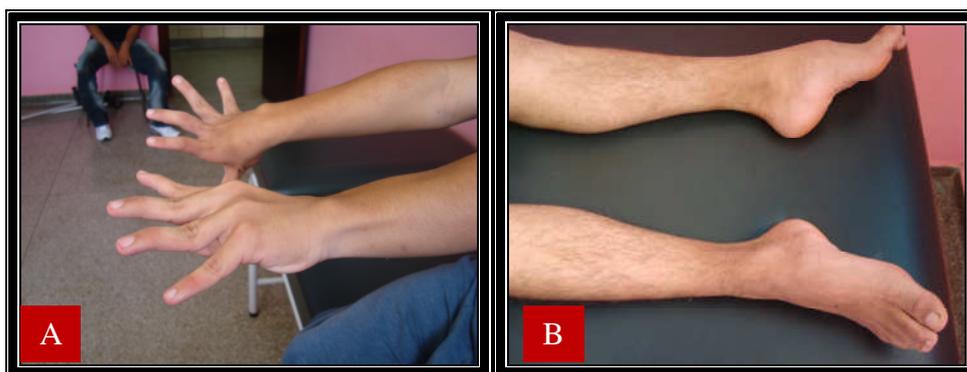


Figura 10: Distonia em mãos do paciente ADVE3 (A). Atrofia distal e pés cavos do paciente ADVE2 (B)

Na época do diagnóstico, o caso ADVE2 encontrava-se restrito a cadeira de rodas. Foi iniciado a suplementação da vitamina E na dose de 1200 mg/dia, e após 1 ano de tratamento o paciente passou a deambular com muletas canadenses. Optado por manter a mesma dose, porém na última avaliação em 04 de abril de 2009, apesar da marcha ter permanecido estável, houve piora da sensibilidade vibratória, com apalestesia em membros inferiores até crista ilíaca e hipopalestesia em rebordo costal, bilateral. Nesta época, o nível sérico da vitamina E estava próximo ao limite inferior (6,9 mg/L) do valor normal referência (VR: 5 – 20 mg/L), e foi ajustada a dose para 1600 mg/dia.

Nos outros casos, com a reposição oral da vitamina E foi constatada melhora da marcha, do titubeio da cabeça e das manifestações cerebelares, além da parada na progressão da doença. O caso ADVE1 recebe altas doses da vitamina E (3600mg/dia), necessária para manter o quadro clínico estável, sem titubeio da cabeça e o nível sérico pouco acima do limite superior da normalidade (25,4 mg/l). Não se observou efeitos colaterais em qualquer dos pacientes.

5.4. Discussão

Apesar de a ADVE ser conhecida há mais de 25 anos¹⁵⁶, não há relatos dessa condição no Brasil. Apresentamos quatro indivíduos com ADVE, um dos quais pré-sintomático, que tiveram o diagnóstico baseado no reduzido nível sérico da vitamina E.

As manifestações clínicas deste estudo são semelhantes às constantes em relatos prévios, incluindo o títubeio da cabeça, presente em um paciente nesta série, e que foi percebido em 28% dos casos da casuística de Cavalier et al.⁶⁰ e em 48% da série de Mariotti et al.¹⁵⁷. O sinal de Babinski bilateral, detectado em 58% dos casos de Cavalier et al.⁶⁰ e em 75% dos pacientes de Mariotti et al.¹⁵⁷, estava presente em apenas um dos pacientes da presente série.

Observou-se distonia de mãos nos três pacientes com sintomas por ocasião do diagnóstico. Embora existam relatos isolados de casos com ADVE que cursam com distonia em face, mãos ou generalizada¹⁶¹, a prevalência em outras séries foi de apenas 13%⁶⁰ a 25% dos casos¹⁵⁸. De acordo com Roubertie et al.¹⁶¹, este achado pode ser mais frequente e está sendo negligenciado.

Nos quatro indivíduos incluídos nesta série, o nível sérico de vitamina E por ocasião do diagnóstico achava-se bastante reduzido, abaixo ou muito próximo do limite inferior de quantificação de 0,5 mg/L. Isto ocorreu, também, com o caso ADVE4, irmã de dois pacientes, que aos 7 anos de idade não apresentava queixas clínicas, mas cujo nível sérico de vitamina E era muito baixo. Isto indica que a deficiência já se encontra presente anos antes da eclosão dos sintomas e que o exame neurológico é capaz de detectar alterações sutis antes do surgimento de queixas

objetivas. Após cinco anos contínuos de suplementação de vitamina E, ela permanece sem queixas, mas o exame neurológico continua a detectar as mesmas alterações sutis. Por outro lado, seus irmãos já apresentavam sintomas da doença em idade inferior a que ela se encontra atualmente, o que indica o caráter protetor da suplementação de α -tocoferol.

A RM do encéfalo não mostrou alterações clinicamente significativas nos dois casos em que foi realizada, sendo a malformação de Chiari tipo I encontrada no caso ADVE1 um achado, possivelmente, fortuito. Alterações no estudo da neurocondução sugestiva de neuropatia sensitiva axonal foi observada no caso ADVE 1, e este é o achado neurofisiológico mais frequente na ADVE^{7,160,165}. O outro paciente tinha exame normal, o que embora surpreendente, também é algumas vezes relatado.

A ADVE é uma condição que deve fazer parte do diagnóstico diferencial das ataxias progressivas, especialmente quando os sintomas indicarem comprometimento combinado cerebelar, cordonal posterior e neuropatia periférica. A presença de titubeio de cabeça e de distonia, embora não sejam patognomônica, pode aumentar a suspeita desta condição. O diagnóstico pode ser feito sem necessidade de se recorrer a testes genéticos, por meio da dosagem sérica de vitamina E. Não é recomendável prova terapêutica com vitamina E em portadores de ataxia progressiva, sem previamente realizar a dosagem da vitamina, uma vez que este medicamento só mostra eficácia quando o α -tocoferol estiver reduzido. Além disto, a resposta a medicação é bastante sutil e se dá ao longo de semanas e meses, o que dificulta a avaliação do tratamento.

**6. XANTOMATOSE
CEREBROTENDÍNEA**

6.1. Revisão da Literatura

Descrita pela primeira vez em 1937, por van Bogaert, Scherer and Epsteinⁱ (*apud* Barkhof⁷⁵), a xantomatose cerebrotendínea (XCT), é um erro inato do metabolismo do colesterol que apresenta manifestações clínicas que variam de acordo com a idade^{76,77,78,171}. Na fase neonatal pode cursar com icterícia colestática grave secundária a hepatite, com aumento das transaminases e fosfatase alcalina. A evolução pode ser fatal, mas é favorável quando após diagnóstico precoce é iniciado tratamento adequado^{78,172}. Na infância, os principais sinais são a diarreia crônica intermitente, persistente, sem causa identificável ou tratamento, a catarata congênita ou juvenil e, mais raramente, crises epiléticas e distúrbios de aprendizagem^{76,78,79,171,173,174}.

A partir da segunda década observa-se deterioração neurológica progressiva caracterizada por demência, alterações psiquiátricas, disfagia, ataxia cerebelar e paraparesia espástica, associada ou não a xantomas tendíneos^{75,76,79,171,173}. Os xantomas ocorrem, principalmente, nos tendões de Aquiles, extensores dos tríceps, dedos, patelas e no pescoço^{78,175}. Outras manifestações observadas em adultos jovens são: polineuropatia periférica, pés cavos, sinais extra-piramidais como distonia e parkinsonismo, disfagia, fácies tipo miopática, osteoporose e epilepsia ou alterações no eletroencefalograma (atividade lenta difusa e irregular e descargas de ondas agudas periódicas, generalizadas)^{76,78,171,173,175}. Podem ocorrer complicações pulmonares, tais como insuficiência respiratória ou broncopneumonia e cardíacas. Há

ⁱ Bogaert L, Scherer H, Epstein E. Une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée. Paris, France: Masson et Cie, 1937

aceleração do processo de arterioesclerose, mesmo sem hipercolesterolemia, havendo risco aumentado de eventos cardiovasculares, especialmente de infarto agudo do miocárdio, que é uma das principais causa de morte, em pacientes com XCT^{75,78,174,176}.

A rara forma medular da XCT é caracterizada por paraparesia espástica lentamente progressiva com alterações da sensibilidade profunda, podendo estar associada à catarata juvenil e diarreia crônica. Em alguns casos, após algum tempo da doença surgem manifestações cerebelares, cognitivas e epiléticas^{75,177}.

A XCT é decorrente de deficiência da enzima mitocondrial, que é expressa no fígado, esterol 27-hidroxilase. Esta enzima contém duas regiões conservadas de ligação da adrenodoxina e do grupo heme, e é responsável pela oxidação das cadeias laterais situadas na posição C-27 dos esteróis intermediários, produzindo precursores dos ácidos biliares^{79,171,178}. Em indivíduos normais, alguns metabólitos intermediários são convertidos em colestanol pela ação da enzima 7 α -hidroxilase^{79,174,175}. Além disso, a esterol 27-hidroxilase hidroxila diversos esteróis, incluindo a posição C-1 e C-25 da vitamina D3¹⁷⁴.

A deficiência de esterol 27-hidroxilase reduz a produção dos ácidos biliares, principalmente o ácido quenodeoxicólico, a níveis quase indetectáveis, o que ocasiona ausência de *feedback* negativo sobre a enzima 7 α -hidroxilase, ocasionando aumento na produção do colestanol, além de 7-hidroxicolesterol e alcóois biliares^{79,174,175}. O colestanol é acumulado no cérebro, nervos periféricos, lentes e tendões^{76,79,175}. O ácido cólico continua sendo produzido por via alternativa da hidroxilação do C-25, porém em quantidade insuficiente¹⁷².

O diagnóstico da XCT deve ser suspeitado a partir das manifestações clínicas precoces e pelo aumento do colestanol sérico e dos alcoóis biliares na urina^{76,171,174,176,179}. O colesterol e o perfil de lipoproteínas séricas são normais ou discretamente elevados^{171,173,174,176}. O LCR pode apresentar aumento do lactato e das proteínas, as custa das apolipoproteínas B, indicando a presença de partículas lipoprotéicas de baixa densidade oriunda do plasma, através da barreira hematoencefálica, cuja permeabilidade seletiva encontra-se alterada pelos álcoois biliares e 7-hidroxicolesterol^{173,174,175}. Estas partículas lipoprotéicas podem carrear colestanol e colesterol para o tecido cerebral^{173,174}.

Na XCT, os estudos neurofisiológicos mostram padrão de neuropatia periférica sensitivo motora axonal, porém a ocorrência de neuropatia mista é comum^{76,171,173}. As alterações mais consistentes e sugestivas de XCT, na ressonância magnética do encéfalo, nas seqüências ponderadas em T2 e FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), são lesões bilaterais, não homogêneas e hiperintensas nos núcleos denteados e substância branca cerebelar adjacente^{77,79}. Outras alterações evidenciadas ao exame de neuroimagem são: atrofia cerebelar, cerebral e do tronco encefálico; e, lesões difusas hiperintensas na substância branca profunda cerebral, nos núcleos da base e nos pedúnculos cerebrais^{75,77,79,171,176,179}. À espectroscopia de prótons, observa-se redução do pico de N-acetil-aspartato (NAA) e presença do pico de lactato (Lac)^{77,79}. As alterações cerebelares da neuroimagem correspondem a achados histopatológicos que consistem numa combinação de perda neuronal, desmielinização, fibrose, reatividade astrocitária, fendas com cristais lipídicos, depósitos de hemossiderina e calcificações, especialmente ao redor dos núcleos denteados^{75,176}. Na forma medular, observa-se lesões com hipersinal, na seqüência

ponderada em T2, na substância branca na projeção dos tratos corticoespinal, grácil e cuneiforme. Tais achados estão relacionados à desmielinização e lesão axonal^{171,173}.

A enzima esterol 27-hidroxilase é codificada pelo gene *CYP27A1* (citocromo P450, família 27, subfamília A, polipeptídeo 1), localizado no cromossomo 2q33-
qter, o qual contém 9 exons e 8 introns compreendendo 18,6 Kb de DNA. Já foram descritas 49 diferentes mutações em diversos grupos étnicos em todo mundo, sendo que mais de 50% delas ocorrem nos exons 6, 7 e 8^{79,171}. Certas mutações têm frequência relativamente alta em determinados grupos étnicos, tais como a p.T339M entre os holandeses, a p.R474Q e a p.R474W entre os japoneses e a p.A216P entre os italianos⁷⁹. Dois primos de uma família brasileira apresentaram a mutação c.1183C>T (exon 6) em homozigose, descrita, também, em outras populações¹⁷³. Vários autores ressaltam que não existe correlação entre genótipo e fenótipo^{78,79,178}, alguns creditando a variabilidade clínica a fatores ambientais¹⁷¹. A confirmação final de XCT é realizada por meio da identificação de mutação no sequenciamento do gene *CYP27A1*, visto que cirrose biliar primária e doenças colestáticas cursam com colestanol elevado^{76,79}. No entanto, no contexto clínico apropriado, a elevação de colestanol pode ser considerada diagnóstica para XCT.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, visto que as lesões presentes na neuroimagem são irreversíveis, apesar de melhora da cognição e das habilidades motoras, além da estabilização ou progressão mais lenta da doença^{76,78,174,176}. A terapia mais barata e efetiva até o momento consiste na reposição oral do ácido quenodeoxicólico (AQDC) na dose de 750 a 1000 mg/dia, o que reduz a produção do colestanol e dos álcoois biliares^{76,78,174}. No período neonatal opta-se pela administração oral do ácido cólico (15mg/Kg), com boa resposta

bioquímica e clínica, e não o ácido quenodeoxicólico por causa do risco de hepatotoxicidade em infantes¹⁷². O uso de estatinas, que atuam inibindo a atividade da 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA redutase, enzima envolvida na síntese do colesterol não se mostrou efetivo^{76,78,180}. Outra opção terapêutica consiste no transplante hepático, o qual normaliza a produção de ácidos biliares^{78,175}. Alguns autores recomendam que parentes próximos de pacientes com XCT sejam investigados para a doença, visto que indivíduos em fase pré-sintomática ficam livres dos sintomas, com a instituição do tratamento precoce^{76,78,172}.

A remoção dos xantomas dos tendões de Aquiles pode ser considerada por razões estéticas, porém há risco de piora da marcha em pacientes com manifestações neurológicas¹⁷⁴. A facectomia pode ser necessária realizar até da quinta década⁷⁸. O óbito, em pacientes não tratados, ocorre entre os 40-60 anos de idade, em decorrência de infarto do miocárdio ou pelo agravamento da disfunção neurológica^{172,175}.

6.2. Casuística e Metodologia

Este estudo observacional de série de casos foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (Anexo B). Pacientes com manifestações clínicas e alterações radiológicas sugestivas de XCT, acompanhados no Ambulatório de Neurogenética ou de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da FMUSP, foram incluídos neste estudo após o termo de consentimento ter sido assinado (Anexo C).

Todos os pacientes realizaram eletroneuromiografia, eletroencefalograma e ressonância magnética do encéfalo com contraste paramagnético e com espectroscopia de prótons. Avaliação neuropsicológica foi aplicada aos casos XCT1 e XCT3. A dosagem do colestanol sérico foi realizada no Kennedy Krieger Institute, em Baltimore, EUA, por cromatografia gasosa com detecção do colestanol por ionização em chamaⁱⁱ. O valor de referência para paciente adulto (> 12 anos) é de 4,2 +/- 1,2 (DP) µg/ml.

Esta série é formada por três casos do sexo masculino, pertencentes a duas diferentes famílias. Na família 1, os genitores do paciente XCT1 são primos em primeiro grau e procedentes da Bahia. Na família 2 (figura 11), os genitores são orientais e os avós emigraram de Okinawa, Japão; dois irmãos encontram-se acometidos com idade e manifestações iniciais diferentes (pacientes XCT2 e XCT3); há relato de um terceiro filho que faleceu aos 7 meses com doença hepática grave.

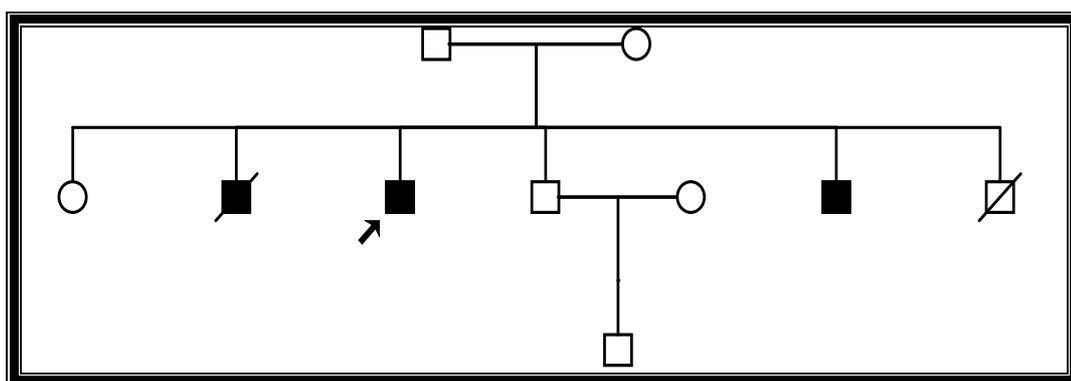


Figura 11: Heredograma da família do paciente XCT2 (caso índice)

ⁱⁱ Kelley RI. Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome by gás chromatography/mass spectrometry of 7-dehydrocholesterol in plasma, amniotic fluid, and cultured skin fibroblasts. Clin Chim Acta 1995; 236: 45-58

Os pacientes XCT2 e XCT3 usam a sinvastatina na doses de 20 mg/dia e 10 mg/dia, respectivamente, por mais mais de 1 ano. Dois indivíduos incluídos nesta série apresentam diarreia crônica intermitente de início na infância (XCT1 e XCT3), e fazem uso regular do ácido ursodeoxicólico, na dose de 150 a 300 mg/dia. O ácido quenodeoxicólico (AQDC), reconhecido como eficaz para o tratamento da XCT, foi utilizado na dose de 750 mg/dia, de forma intermitente pelo paciente XCT1 e há dois meses pelos pacientes XCT2 e XCT3.

6.3. Resultados

Os principais resultados da avaliação clínica e dos exames complementares que contribuem para o diagnóstico estão apresentados na tabela 7.

Ao exame clínico, todos os casos, apresentavam paraparesia espástica crural, com reflexos miotáticos globalmente exaltados e sinal de Babinski bilateral. O paciente XCT1 realizou facectomia aos 5 e aos 6 anos de idade. O paciente XCT2, aos 30 anos, submeteu-se a exérese dos xantomias nos tendões de Aquiles, que depois recidivaram.

Tabela7: Resumo das características clínicas e dos principais exames complementares dos pacientes com xantomatose cerebrotendínea

	XCT1 (fam 1)	XCT2 (fam 2)	XCT 3 (fam 2)
Idade na avaliação (anos)	20	47	35
Idade de início dos sintomas (anos)	3	7	28
Idade no diagnóstico (anos)	18	43	31
Sintoma inicial	Deficiência visual	Dificuldade de aprendizagem	Dificuldade a marcha
Diarréia crônica	Sim	Não	Sim
Catarata	Aos 3 anos	Não	Não
DNPM	Atrasado	Atrasado	Normal
Fala	Disartria	Não fala	Leve disartria
Deficiência mental	Grave (QI 35)	Sim	Não (QI 107)
Síndrome cerebelar	Ataxia global leve	Ataxia apendicular leve	Ataxia apendicular leve
Espasticidade	Em MMII	Global, pior MMII	Global, pior MMII
Atrofia muscular	Mãos e distal MMII	Distal em MMII	Distal em MMII e MMSS
Sensibilidade	Hipopalestesia em pododáctilos	Inconclusiva	Hipopalestesia em pododáctilos
Xantomias tendíneas (figura 12)	Em Aquileus	Em Aquileus, tríceps e planta dos pés	Em Aquileus
Marcha	Espástica, arrastando os pés	Restrito a cadeira de rodas	Espástica, em tesoura
Transtornos psiquiátricos	Agressividade	Não	Não
ENMG	Neuropatia sensitivo motora desmielinizante	Neuropatia sensitivo motora axonal e desmielinizante	Não realizou
RM do encéfalo	Atrofia cerebelar; hipersinal na SB cerebral e cerebelar	Hipersinal na SB cerebelar; hipossinal em núcleos da base	Hipersinal na SB cerebelar; hipossinal em núcleos da base
Colestanol sérico VR: 4,2 +/- 1,2 (DP) µg/ml)	118,74 µg/ml	9,1 µg/ml	61,52µg/ml
Tratamento	AQDC	Sinvastatina (1) AQDC(2)	Sinvastatina (1) AQDC (2)
Evolução	Melhora da marcha, coordenação e funções cognitivas	(1) Piora progressiva da espasticidade (2) Melhora da espasticidade	(1) Piora lenta da marcha (2) Discreta melhora da marcha

Atividade elétrica cerebral desorganizada e surtos de ondas lentas generalizadas na frequência delta foram observados no eletroencefalograma dos três pacientes, porém em XCT2 estavam presentes ondas lentas de grande amplitude mescladas por ondas agudas. Exames laboratoriais, como hemograma, perfil lipídico

e funções hepática e renal, além de eletrocardiograma foram normais em todos os pacientes. O colestanol sérico foi dosado duas vezes no caso XCT2, por apresentar valores discretamente acima normal.



Figura 12: Xantomas tendíneos (setas): (A) em tendão e Aquiles (paciente XCT1); (B) em tríceps (paciente XCT2); e, (C) em tendão de Aquiles (paciente

A RM do encéfalo realizada pelos três pacientes mostrou, além dos achados mais consistentes com a XCT, descritos na tabela de resultados, outras alterações como: cavitações e focos de hipossinal na sequência T2*, sugestiva de restos hemáticos (XCT2); hipossinal nos núcleos da base, núcleos rubros e substância negra, bilateralmente compatível com deposição férrica (XCT1); e, hipersinal na substância branca cerebral nas sequências pesada em T2 e FLAIR (XCT1, XCT2 e XCT3). À espectroscopia de prótons, em todos os pacientes, foi observado redução do pico de N-acetil-aspartato e presença de picos anômalos de lipídios, com ressonância na área dos grupos metílicos (CH₃) de 0,9 ppm e metilênicos (CH₂), na faixa de 1,3 ppm (figura 13).

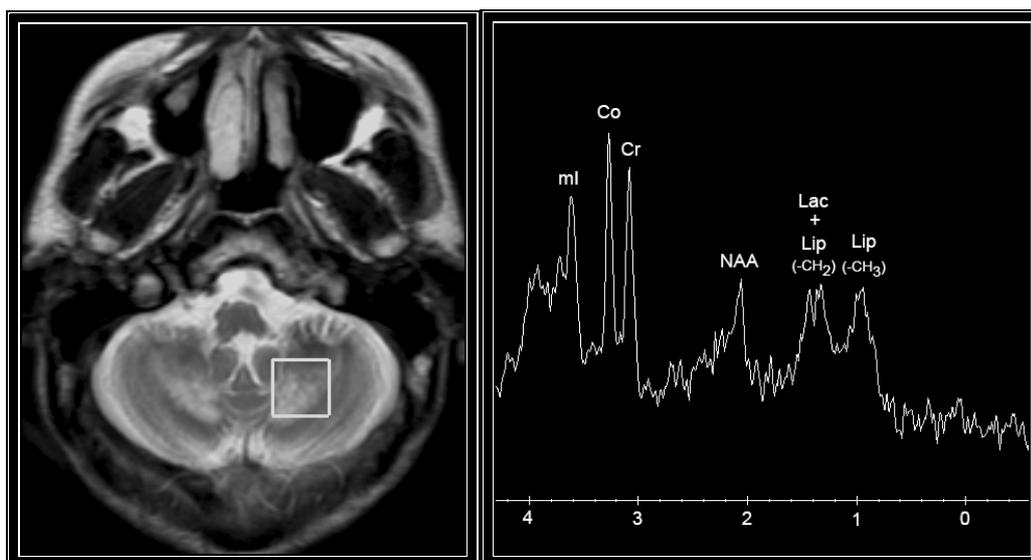


Figura 13: Presença de picos anômalos de lipídios na substância branca profunda do cerebelo, identificados pela espectroscopia de prótons (paciente XCT2)

Legenda: ml: mio-inositol; Co: colina; Cr: creatina; NAA: N-acetil-aspartato; Lac: lactato; Lip: lipídio

A avaliação neuropsicológica foi realizada em duas etapas diferentes. No caso XCT1, foi iniciada após 1 semana do uso do ácido quenodeoxicólico, e a segunda quatorze dias depois, quando a psicóloga constatou melhora da atenção, da compreensão e das habilidades motoras.

Durante o uso da sinvastatina (inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril CoA redutase) não foi observado melhora dos sinais clínicos. O ácido ursodeoxicólico usado de forma regular diminuiu a frequência de evacuações. O paciente XCT1 fez uso do ácido quenodeoxicólico por mais tempo, ao todo 5 meses.

6.4. Discussão

Nesta casuística, a idade de início dos sintomas variou entre 3 e 28 anos, e a manifestação inicial foi catarata, dificuldade de aprendizado e dificuldade da marcha. Houve variabilidade clínica intra-familiar, principalmente em relação ao comprometimento cognitivo. O quadro clínico motor mais importante e incapacitante, observado com intensidade variável nos três casos, foi a paraparesia crural espástica. Nenhum dos pacientes apresentava alterações cardíacas, mesmo o caso XCT2, que alcançou a quinta década de vida sem tratamento.

O caso XCT2 teve o colestanol sérico quantificado duas vezes, em momentos diferentes por apresentar valores próximos ao normal, porém a história familiar e o quadro clínico não deixam dúvidas sobre o diagnóstico. Outro fator familiar que corrobora com esta hipótese é o óbito do irmão aos 7 meses, com quadro de hepatite fatal, sugerindo a forma de apresentação mais precoce, a colestatia grave. Apesar das manifestações clínicas, da evolução do quadro e da história familiar, o tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico foi amplo (aproximadamente 15 anos) para os casos XCT1 e XCT2.

O EEG mostrou-se anormal em todos os pacientes, não é específico, no entanto é o mesmo relatado na literatura em outros pacientes^{78,171}. O paciente mais grave apresentava o traçado mais comprometido com ondas agudas e ondas lentas de grande amplitude. O estudo da neurocondução nervosa mostrou que houve predomínio do padrão desmielinizante, isolado ou concomitantemente com o axonal.

As alterações de neuroimagem são compatíveis com a XCT, no entanto a presença de cavitações e hipossinal na substância branca cerebelar sugestiva de

restos hemáticos só foram percebidas no paciente com a doença há mais tempo (> 15 anos). Buscando uma correlação com as descrições histopatológicas referidas na literatura^{75,176}, acreditamos que tais alterações são devido a perda neuronal que ocorre com a evolução natural da doença.

A espectroscopia com redução do N-acetil-aspartato e a presença do pico de lactato já foram relatados^{77,79}, porém nestes pacientes nos chama a atenção a presença de picos anômalos de lipídios, até o momento não referido na literatura em pacientes com XCT. De forma interessante, o pico de CH₃ (0,9 ppm) estava bem mais aumentado do que o CH₂ (1,3 ppm), o que costuma ser observado em processos de desmielinização ou de necrose e indica a presença de cadeias alifáticas de menor comprimento. Alternativamente, pode se especular que a presença de colesterol ou composto relacionado (na faixa de 0,9 ppm) pode estar contribuindo para este sinal.

O inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril CoA redutase não teve efeito benéfico sobre estes pacientes. Apesar do curto período de tratamento com o AQDC, foi observada melhora clínica na espasticidade em todos os casos e da marcha nos XCT 2 e XCT 3, porém sem melhora da diarreia.

O diagnóstico e o tratamento precoce da XCT, apesar das dificuldades de serem realizados em nosso país, por não termos a dosagem do colestanol e nem o AQDC disponíveis, são imprescindíveis para evitar a progressão da doença e incapacidades dos portadores da xantomatose cerebrotendínea.

7. CONCLUSÕES

Após revisão das ataxias autossômicas recessivas e a investigação clínica de três destas entidades, concluímos que:

1. A grande diversidade fenotípica e genética das ataxias autossômicas recessivas exige uma abordagem combinada de cuidadosa avaliação clínica, exames laboratoriais e de neuroimagem, para estabelecer o diagnóstico diferencial entre elas. A construção de um algoritmo diagnóstico, visando orientar melhor a indicação de exames mais específicos e testes genéticos, quando necessário.
2. A síndrome de Joubert apresenta grande variabilidade fenotípica e manifestações clínicas pouco específicas, quando não existem anormalidades respiratórias no período neonatal. A presença do *sinai do dente molar* ao exame ressonância magnética do encéfalo é essencial para estabelecer o diagnóstico. O rastreamento de outros órgãos é necessário para determinar se as manifestações estão restritas ao sistema nervoso ou atingem outros sistemas. Entre os seis subgrupos descritos de síndrome de Joubert, quatro estavam representados nesta amostra de cinco pacientes.
3. Nos três indivíduos sintomáticos incluídos neste estudo com ataxia com deficiência de vitamina E (ADVE), foi detectada a presença de distonia, um achado que não está presente na ataxia de Friedreich, o principal diagnóstico diferencial da ADVE. O diagnóstico pode ser confirmado pela dosagem sérica da vitamina E, mesmo em indivíduos pré-sintomáticos. A reposição da

vitamina E, em doses adequadas, evita a progressão da doença e leva a melhora dos sintomas cerebelares, mas não promove uma restauração completa das funções neurológicas perdidas.

4. A xantomatose cerebrotendínea apresenta manifestações clínicas características e o diagnóstico não pode ser excluído mesmo com valores de colestanol apenas discretamente elevados, conforme observado em um indivíduo incluído nesta investigação. A ressonância magnética (RM) do encéfalo mostra alterações características e a espectroscopia por RM do cerebelo demonstrou a presença de picos anômalos de lipídio, alteração até o momento não descrita, e que pode vir a se configurar um marcador desta condição. A melhora clínica pode ser observada mesmo após curto tempo de uso de ácido quenodeoxicólico.

8. ANEXOS

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado "Avaliação clínica e de neuroimagem das Ataxias Recessivas".

As ataxias recessivas são doenças hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas por alterações do equilíbrio e da coordenação, devido ao comprometimento do cerebelo e vias correlatas, podendo estar associada a alterações de outros órgãos. Algumas delas são congênitas, como a Síndrome de Joubert, com manifestações no primeiro ano de vida e alteração estrutural do cerebelo. Outras são metabólicas, com início dos sintomas geralmente antes dos vinte anos e evolução clínica com piora progressiva, mas passíveis de tratamento se diagnosticadas precocemente. E existem aquelas que estão relacionadas aos defeitos na replicação ou reparos do DNA, e cuja fisiopatologia não estão bem esclarecidas. Estas apresentam manifestações antes da adolescência ou no adulto jovem, evoluem com piora progressiva e o tratamento seria apenas de suporte e sintomático. A pesquisa tem como objetivos investigar as características clínicas e radiológicas para melhor caracterização das diferentes ataxias recessivas, visando a elaboração de condutas que viabilizem diagnóstico e condutas terapêuticas, quando disponíveis, mais precocemente.

Caso decida participar da pesquisa, após o responsável legal ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deverá fornecer informações sobre antecedentes pessoais e familiares para o preenchimento de uma ficha padrão, elaboração do heredograma, permitir à avaliação clínica e a coleta de sangue do paciente e de alguns de seus familiares (pais e irmãos) pelo médico pesquisador, para realização de exames complementares e realizar ressonância magnética do encéfalo (caso ainda não tenha feito exame de neuroimagem), ultrassonografia de abdome total e consulta oftalmológica dos pacientes quando necessários. Os exames complementares têm como objetivo corroborar na investigação bioquímica das diferentes ataxias e identificação precoce de outras alterações clínicas (renais, hepática, oculares, por exemplo) que podem estar associadas ao quadro cerebelar.

A participação no estudo pode causar riscos e desconforto. Os exames de neuroimagem serão realizados sob anestesia em pacientes menores de dez anos ou quando o paciente for portador de transtorno cognitivo e não colabore com a realização do exame, somente em condições clínicas favoráveis, sem riscos a indução anestésica, em ambiente hospitalar, podendo ocasionar sonolência após o exame. A coleta de sangue é um procedimento que pode causar dor, desconforto e uma mancha rocha no local da punção, que desaparece espontaneamente. Há risco muito pequeno de infecção local e se isso ocorrer será necessário tratamento. Os demais exames complementares não apresentam riscos adicionais.

Os indivíduos que resolverem participar do estudo realizarão uma investigação clínica detalhada e terão os familiares, também, avaliados podendo obter um diagnóstico e intervenção mais precocemente.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Garantimos que terá todas as dúvidas esclarecidas e terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa. Terá, também, a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Nos responsabilizamos pela salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade de todas as informações obtidas e em caso de publicação de resultados não será citados nomes ou outros dados que possibilitem a identificação dos pacientes participantes da pesquisa.

O Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo disponibilizará de todos os serviços visando à assistência médica necessária em casos de eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr^a Emília Katiane Embiruçu

Telefone: (11) 76724600

Dr. Fernando Kok

Ambulatório Geral de Neurologia Infantil, no 6º andar do Pavilhão de Ambulatórios do Hospital de Clínicas de São Paulo, às quarta-feira pela manhã.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Nos casos em que o sangue for coletado não tem como finalidade o exame do teste da paternidade.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

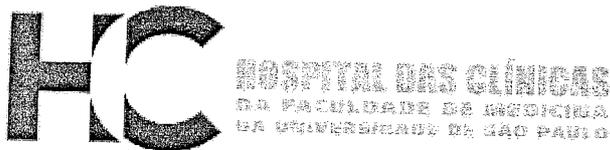
Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, .

Nome do responsável legal pelo paciente ou sujeito da pesquisa:

Assinatura do responsável legal pelo paciente ou sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome Legível)



**AS RESPOSTAS ÀS PENDÊNCIAS
DEVERÃO SER APRESENTADAS
NO PRAZO DE 60 DIAS**

Diretoria Clínica

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq.

PARECER

PROTOCOLO DE PESQUISA Nº: 294/06

Data de entrada: 02.09.2008

Data sessão: 08.10.2008

TÍTULO DA PESQUISA: **Avaliação Clínica e de Neuroimagem da síndrome de Joubert**

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Fernando Kok

PESQUISADOR (A) EXECUTANTE: Emília K. E. de A. Leão

DEPARTAMENTO: Neurologia Infantil

CONSIDERAÇÕES DO RELATOR APROVADAS PELO PLENÁRIO:

Concorda-se com a inclusão de pacientes com ataxias recessivas, porém deve-se adequar o título do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que não está dirigido a leigos; sugerimos que o pesquisador basei-se no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado em 2006 e utilize termos simples.

CONCLUSÃO: Devolver para modificações

ENVIAR Á CONEP	SIM () INFORME A ÁREA TEMÁTICA:	NÃO (X)
----------------	-------------------------------------	---------


PROF. DR. EDUARDO MASSAD
 Presidente
 CAPPesq-HCFMUSP



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.07.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 294/06 , intitulado: " - **Avaliação clínica e de neuroimagem da síndrome de Joubert.**" apresentado pelo Departamento de Neurologia, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dr(a): Fernando Kok

Pesquisador(a) Executante: Dr(a): Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão

CAPPesq, 27 de Julho de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

9. REFERÊNCIAS

1. Harding AE. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981, 104: 589-620
2. Maria BL, Menkes JH. Neurocutaneous Syndromes. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (ed.), *Child Neurology*. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p. 820
3. Stumpf DA, Sokol R, Bettis D, Neville H, Ringel S, Angelini C, Bell R. Friedreich's disease: V. Variant form with vitamin E deficiency and normal fat absorption. *Neurology* 1987; 37: 68-74
4. Ben Hamida M, Belal S, Sirugo G, Ben Hamida C, Panayides K, Ionannou P, Beckmann J, Mendel JL, Hentati F, Koenig M, Middleton L. Friedreich's ataxia phenotype not linked to chromosome 9 and associated with selective autosomal recessive vitamin E deficiency in two inbred Tunisian families. *Neurology* 1993; 43: 2179-83
5. Boycott KM, Flavelle S, Bureau A, Glass HC, Fujiwara TM, Wirrell E, Davey K, Chudley AE, Scott JN, McLeod DR, Parboosingh JS. Homozygous Deletion of the Very Low Density Lipoprotein Receptor Gene Causes Autosomal Recessive Cerebellar Hypoplasia with Cerebral Gyral Simplification. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 477-83
6. Winterhun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, Zeviani M, Turnbull DM, Engels BA, Moen G, Bindoff LA. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase γ mutations. *Neurology* 2005; 64: 1204-8
7. Benomar A, Yahyaoui M, Meggouh F, Bouhouche A, Boutchich M, Bouslam N, Zaim A, Schmitt M, Belaidi H, Ouazzani R, Chkili T, Koenig M. Clinical comparison between AVED patients with 744 del A mutation and Friedreich

- ataxia with GAA expansion in 15 Moroccan families. *J Neurol Sci* 2002; 198: 25-9
8. Palau F and Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J of Rare Diseases* 2006; 1: 47 (on line)
 9. De Michele G, Coppola G, Coccozza S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: Is the time ripe? *J Neurol* 2004; 251: 913-22
 10. Koenig M. Rare forms of autosomal recessive neurodegenerative ataxia. *Seminars in Pediatric Neurology* 2003; 10: 183-92
 11. Fogel BL and Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245-57
 12. Hakonen AH, Goffart S, Marjavaara S, Paetau A, Cooper H, Mattila K, Lampinen M, Sajantila A, Lönnqvist T, Spelbrink JN, Suomalainen A. Infantile-onset spinocerebellar ataxia and mitochondrial recessive ataxia syndrome are associated with neuronal complex I defect and mtDNA depletion. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3822-35
 13. Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Mendonça P, Barros J, Coutinho P, Sequeiros J, Koenig M. Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia—oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 501-8
 14. van de Warrenburg BPC, Sinke RJ, Kremer B. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005, 64 (3): 171-80
 15. Nystuen A, Benke PJ, Merren J, Stone EM, Sheffield VC. A cerebellar ataxia locus identified by DNA pooling to search for linkage disequilibrium in an isolated population from the Cayman Islands. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 525-31

16. Bomar JM, Benke PJ, Slattery EL, Puttagunta R, Taylor LP, Seong E, Nystuen A, Chen W, Albin RL, Patel PD, Kittles R, Sheffield VC, Burmeister M. Mutations in a novel gene encoding a CRAL-TRIO domain cause human Cayman ataxia and ataxia/dystonia in the jittery mouse. *Nature Genet* 2003; 35: 264-9
17. Buschdorf JP, Chew LL, Zhang B, Cao Q, Liang F-Y, Liou Y-C, Zhou YT, Low BC. Brain-specific BNIP-2-homology protein Caytaxin relocalises glutaminase to neurite terminals and reduces glutamate levels. *J Cell Sci* 2006; 119: 3337-50
18. Hayakawa Y, Itoh M, Yamada A, Mitsuda T, Nakagawa T. Expresión and localization of Cayman ataxia-related protein, Caytaxin, is regulated in a developmental- and spatial-dependent manner. *Brain Research* 2007; 1129: 100-9
19. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 583-90
20. Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Salam G, Marsh SE, Silhavy JL, Barkovich AJ, Ross ME, Saleem SN, Dobyns WB, Gleeson JG. The molar tooth sign. A new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. *Neurology* 2008; 70: 556-65
21. Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, Dobyns WB, Gleeson JG, Shaw DWW, McDonald R, Eddy A, Chance PF, Glass IA. The NPHP1 Gene Deletion Associated with Juvenile Nephronophthisis Is Present in a Subset of Individuals with Joubert Syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 82-91
22. Parisi MA, Doherty D, Chance PF, Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders). *Euro J Human Genetics* 2007, 15: 511-21

23. Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 1-23
24. Glass HC, Boycott KM, Adams C, Barlow K, Scott JN, Chudley AE, Fujiwara TM, Morgan K, Wirrell E, McLeod DR. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia in the Hutterite population. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 691-5
25. Moheb LA, Tzschach A, Garshasbi M, Kahrizi K, Darvish H, Heshmati Y, Kordi A, Najmabadi H, Ropers HH, Kuss AW. Identification of a nonsense mutation in the very low-density lipoprotein receptor gene (*VLDLR*) in an Iranian family with disequilibrium syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 270-3
26. Türkmen S, Hoffmann K, Demirhan O, Aruoba D, Humphrey N, Mundlos S. Cerebellar hypoplasia, with quadrupedal locomotion, caused by mutations in the very low-density lipoprotein receptor gene. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 1070-4
27. Alpers G, Narayanan V. Friedreich's Ataxia. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 335-341
28. Pandolfo M. Friedreich Ataxia. *Arch Neurol* 2008; 65: 1296 – 303
29. Albano LMJ, Zatz M, Kim CA, Bertola D, Sugayama SMM, Marques-Dias MJ, Kok F, Ferraretto I, Rosemberg S, Coccozza S, Monticelli A. Friedreich's ataxia: clinical and molecular study of 25 Brazilian cases. *Rev Hosp Clin Fac Med* 2001; 56: 143 – 148
30. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and Genetic Abnormalities in Patients with Friedreich's Ataxia. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1169 - 1175
31. Hebert MD, Whittom AA. Gene-based approaches toward Friedreich ataxia therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 3034 – 3043

32. Cooper JM, Korlipara LVP, Hart PE, Bradley JL, Schapira HV. Coenzyme Q10 and vitamin E in Friedreich`s ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J of Neurol* 2008; 15: 1371-9
33. Gonçalves S, Paupe V, Dassa EP, Rustin P. Deferiprone targets aconitase: Implication for Friedreich`s ataxia. *Neurology* 2008; 8: 1-4
34. Lamperti C, Naini A, Hirano M, De Vivo DC, Bertini E, Servidei S, Valeriani M, Lynch D, Banwell B, Berg M, Dubrovsky T, Chiriboga C, Angelini C, Pegoraro E, DiMauro S. Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2003; 60: 1206-8
35. Montero R, Pineda M, Aracil A, Vilaseca M-A, Briones P, Sánchez-Alcázar J-A, Navas P. Clinical, biochemical and molecular aspects of cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Cerebellum* 2007; 6:118-22
36. Quinzii CM, López LC, Naini A, DiMauro S, Hirano M. Human CoQ10 deficiencies. *BioFactors* 2008; 32: 113-8
37. Rötig A, Mollet J, Rio M, Munnich A. Infantile and pediatric quinone deficiency diseases. *Mitochondrion* 2007; 7S: S112-21
38. Sobreira C, Hirano M, Shanske S, Keller RK, Haller RG, Davidson E, Santorelli FM, Miranda AF, Bonilla E, Mojon DS, Barreira AA, King MP, DiMauro S. Mitochondrial ncephalomyopathy eith coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 1997; 48: 1238-43
39. van Maldergem L, Trijbels F, Di Mauro S, Sindelar PJ, Musumeci O, Janssen A, Delberghe X, Martin J-J, Gillerot Y. Coenzyme Q-responsive Leigh encephalopathy in two sisters. *Ann Neurol* 2002; 52:750-4

40. Horvath R, Schneiderat P, Schoser BGH, Gempel K, Neuen-Jacob E, Plöger H, Müller-Höcker J. Coenzyme Q10 deficiency and isolated myopathy. *Neurology* 2006; 66: 253-5
41. Lalani SR, Vladutiu GD, Plunkett K, Lotze TE, Adesina AM, Scaglia F. Isolated mitochondrial myopathy associated with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Arch Neurol* 2005; 62: 317-20
42. Musumeci O, Naini A, Slonim AE, Skavin N, Hadjigeorgiou GL, Krawiecki N, Weissman BM, Tsao CY, Mendell JR, Shanske S, De Vivo DC, Hirano M, DiMauro S. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2001; 56: 849-55
43. Artuch R, Brea-Calvo G, Briones P, Aracil A, Galvan M, Espinos C, Corral J, Volpini V, Ribes A, Andreu AL, Palau F, Sanchez-Alcazar JA, Navas P, Pineda M. Cerebellar ataxia with coenzyme Q(10) deficiency: Diagnosis and follow-up after coenzyme Q(10) supplementation. *J Neurol Sci* 2006; 246: 153-8
44. Gironi M, Lamperti C, Nemni R, Moggio M, Comi G, Guerini FR, Ferrante P, Canal N, Naini A, Bresolin N, DiMauro S. Late-onset cerebellar ataxia with hypogonadism and muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2004; 62: 818-20
45. Quinzii CM, Kattah AG, Naini A, Akman HO, Mootha VK, DiMauro S, Hirano M. Coenzyme Q deficiency and cerebellar ataxia associated with an aprataxin mutation. *Neurology* 2005; 64: 539-41
46. Land JM, Heales SJR, Duncan AJ, Hargreaves IP. Some Observations upon biochemical causes of ataxia and a new disease entity ubiquinone, CoQ10 deficiency. *Neurochem Res* 2007; 32: 837-43

47. Le Ber L, Dubourg O, Benoist J-F, Jardel C, Mochel F, Koenig M, Brice A, Lombès A, Dürr A. Muscle coenzyme Q10 deficiencies in ataxia with oculomotor apraxia 1. *Neurology* 2007; 66: 295-7
48. Mollet J, Giurgea I, Schlemmer D, Dallner G, Chretien D, Delahodde A, Bacq D, Lonlay P, Munnich A, Rötig A. Prenyldiphosphate synthase, subunit 1 (PDSS1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (COQ2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders. *J Clin Invest* 2007; 117: 765-72
49. Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang L-Y, Kumar N, Mezei MM, Josephs K, Powell S, Simpson E, Wong L-J C. Sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis caused by *POLG* mutations. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 626 – 32
50. Horvath R, Hudson G, Ferrari G, Fütterer N, Ahola S, Lamantea E, Prokisch H, Lochmüller H, McFarland R, Ramesh V, Santer R, Hanna M, Fialho D, Suomalainen A, Zeviani M, Chinnery PF. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase γ gene. *Brain* 2006; 129: 1674 – 1684
51. Longley MJ, Graziewicz MA, Bienstock RJ, Copeland WC. Consequences of mutations in Human DNA polymerase γ . *Gene* 2005; 354: 125-31
52. Naviaux RK, Nguyen KV. *POLG* Mutations Associated with Alpers' Syndrome and Mitochondrial DNA Depletion. *Ann Neurol* 2004; 55: 706-712
53. Van Goethem G, Luoma P, Rantamäki M, Memar AA, Kaakkola S, Hackman P, Krahe R, Löfgren A, Martin JJ, De Jonghe P, Suomalainen A, Udd B, Van Broeckhoven C. *POLG* mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. *Neurology* 2004; 63: 1251 – 1257

54. Gago MF, Rosas MJ, Guimarães J, Ferreira M, Vilarinho L, Castro L, Carpenter S. SANDO: Two novel mutations in POLG1 gene. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 507-509
55. Koskinen T, Sainio K, Rapola J, Pihko H, Paetau A. Sensory Neuropathy in Infantile Onset Spinocerebellar Ataxia (IOSCA). *Muscle Nerve* 1994; 17: 509-15
56. Koskinen T, Valanne L, Ketonen LM, Pihko H. Infantile-Onset Spinocerebellar Ataxia: MR and CT Findings. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1427-33
57. Lönnqvist T, Paetau A, Nikali K, von Boguslawski K, Pihko H. Infantile onset spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (IOSCA): neuropathological features. *J Neurol Sci* 1998; 161: 57-65
58. Nikali K, Suomalainen A, Saharien J, Kuokkanen M, Spelbrink JN, Lönnqvist T, Peltonen L. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2981-90
59. Hakonen AH, Isohanni P, Paetau A, Herva R, Suomalainen A, Lönnqvist T. Recessive Twinkle mutations in early onset encephalopathy with mtDNA depletion. *Brain* 2007; 130: 3032-40
60. Cavalier L, Ouahchi K, Kayden HJ, Donato SD, Reutenauer L, Mandel JL, Koenig. 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
61. Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M, Birouk N, Elouazzani M, Chkili T, Benlemlih M. Vitamin E deficiency ataxia with (744del A) mutation on α -TTP gene: genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 21-8

62. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 19 (on line)
63. Benayoun L, Granot E, Rizel L, Allon-Shalev S, Behar DM, Ben-Yosef T. Abetalipoproteinemia in Israel: Evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 453-7
64. Chardon L, Sassolas A, Dingeon B, Michel-Calemard L, Bovier-Lapierre M, Moulin P, Lachaux A. Identification of two novel mutations and long-term follow-up in abetalipoproteinemia: a report of four cases. *Eur J Pediatr* 2008; published online: 09 December 2008
65. Wang J and Hegele RA. Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) Gene Mutations in Canadian Subjects with Abetalipoproteinemia. *Hum Mutat* 2000; 15: 294-5
66. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma ME, Wetterau JR. The Role of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 663-97
67. Di Leo E, Magnolo L, Bertolotti M, Bourbon M, Pereira SC, Pirisi M, Calandra S, Tarugi P. Variable phenotype expression of homozygous familial hypobetalipoproteinemia due to novel *APOB* gene mutations. *Clin Genet* 2008; 74: 267-73
68. Homer VM, George PM, du Toit S, Davidson JS, Wilson CJ. Mental Retardation and Ataxia Due to Normatriglyceridemic Hypobetalipoproteinemia. *Ann Neurol* 2005; 58: 160-3
69. Jansen GA, Hogenhout EM, Ferdinandusse S, Waterham HR, Ofman R, Jakobs C, Skjeldal OH, Wanders RJA. Human phytanoyl-CoA hydroxylase: resolution

- of the gene structure and the molecular basis of Refsum's disease. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1195-200
70. Jansen GA, Waterham HR, Wanders RJA. Molecular Basis of Refsum Disease: Sequence Variations in Phytanoyl-CoA Hydroxylase (*PHYH*) and the PTS2 Receptor (*PEX7*). *Hum Mutat* 2004; 23: 209-18
71. van den Brink D, Brites P, Haasjes J, Wierzbicki AS, Mitchell J, Lambert-Hammil M, Belleruche J, Jansen GA, Waterham HR, Wanders RJA. Identification of *PEX7* as the Second Gene Involved in Refsum Disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 471-7
72. Wanders RJA, Jansen GA, Skjeldal OH. Refsum Disease, Peroxisomes and Phytanic Acid Oxidation: A Review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 1021-31
73. Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ, Feher MD, Gibberd FB. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid α -oxidation. *J Neurochem* 2002; 80: 727-35
74. Wierzbicki AS, Mitchell J, Lambert-Hammill M, Hancock M, Greenwood J, Sidey MC, de Belleruche J, Gibberd FB. Identification of genetic heterogeneity in Refsum's disease. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 649-51
75. Barkhof F, Verrips A, Wesseling P, van der Knaap MS, van Engelen BGM, Gabr els FJM, Keyser A, Wevers RA, Valk J. Cerebrotendinous Xanthomatosis: The Spectrum of Imaging Findings and the Correlation with Neuropathologic Findings. *Neuroradiology* 2000; 217: 869-76
76. Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, Falik-Zaccai TC. Chronic Diarrhea and Juvenile Cataracts: Think Cerebrotendinous Xanthomatosis and Treat. *Pediatrics* 2009; 123: 143-7

77. De Stefano N, Dotti MT, Mortilla M, Federico A. Magnetic resonance imaging and spectroscopic changes in brain of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2001; 124: 121-31
78. Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. *J Child Neurol* 2003; 18: 633-8
79. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the *CYP27A1* gene. *Neurol Sci* 2006; 27: 143-9
80. Chun HH and Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair* 2004; 3: 1187-96
81. Taylor AMR and Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1009-15
82. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10: 173-82
83. Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 891-6
84. Khan AO, Oystreeck DT, Koenig M, Salih MA. Ophthalmic features of ataxia telangiectasia-like disorder. *J AAPOS* 2008; 12: 186-9
85. Frappart P-O, McKinnon PJ. Ataxia-telangiectasia and related diseases. *Neuro Mol Med* 2006; 8: 495-511
86. Ball LG and Xiao. W. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Pharmacol Sinica* 2005; 26: 897-907

87. Soresina A, Meini A, Lougaris V, Cattaneo G, Pellegrino S, Piane M, Darra F, Plebani A. Different clinical and immunological presentation of ataxia-telangiectasia within the same family. *Neuropediatrics* 2008; 39: 43-5
88. Habek M, Brinar VV, Rados M, Zadro I, Zarkovic K. Brain MRI abnormalities in ataxia-telangiectasia. *Neurologist* 2008; 14: 192-5
89. Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT, Sullivan K, Gatti R, Bingham P. Ataxia-telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. *Neuroradiology* 2003; 45: 315-9
90. Delia D, Piane M, Buscemi G, Savio C, Palmeri S, Lulli P, Carlessi L, Fontanella E, Chessa L. *MRE11* mutations and impaired ATM-dependent responses in an Italian family with ataxia-telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2155-63
91. Fernet M, Gribaa M, Salih MAM, Seidahmed MZ, Hall J, Koenig M. Identification and functional consequences of a novel *MRE11* mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 307-18
92. Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, Bressan DA, Kaplan MI, Jaspers NGJ, Raams A, Byrd PJ, Petrini JHJ, Taylor AMR. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 1999; 99: 577-87
93. Taylor AMR, Groom A, Byrd PJ. Ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD) – its clinical presentation and molecular basis. *DNA Repair* 2004; 3: 1219-25
94. Alsbeih G, Al-Hadyan K, Al-Harbi N. Assessment of carriers' frequency of a novel *MRE11* mutation responsible for the rare ataxia telangiectasia-like disorder. *Genet Testing* 2008; 12: 387-9

95. Barbot C, Coutinho P, Chorão R, Ferreira C, Barros J, Fineza I, Dias K, Monteiro JP, Guimarães A, Mendonça P, Moreira MC, Sequeiros J. Recessive ataxia with ocular apraxia. Review of 22 portuguese patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 201-205
96. Criscuolo C, Mancini P, Saccà MS, De Michele G, Monticelli A, Santoro L, Scarano V, Banfi S, Filla A. Ataxia with oculomotor apraxia type 1 in Southern Italy. Late onset and variable phenotype. *Neurology* 2004; 63: 2173-75
97. Ferrarini M, Squintani G, Cavallaro T, Ferrari S, Rizzuto N, Fabrizi GM. A novel mutation of aprataxin associated with ataxia ocular apraxia type 1: Phenotypical and genotypical characterization. *J Neurol Sci* 2007; 260: 219-24
98. Fukuhara N, Nakajima T, Sakajiri K, Matsubara N, Fujita M. Hereditary motor and sensory neuropathy with cerebellar atrophy (HMSNCA): a new disease. *J Neurol Sci* 1995; 133: 140-51
99. Le Ber I, Moreira M-C, Rivaud-Péchoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, Tardieu M, Saïd G, Habert M-O, Demarquay G, Tannier C, Beis J-M, Brice A, Koenig M, Dürr A. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003; 126: 2761-72
100. Sekijima Y, Ohara S, Nakagawa S, Tabata K, Yashida K, Ishigame H, Shimizu Y, Yanagisawa N. Hereditary motor and sensory neuropathy associated with cerebellar atrophy (HMSNCA): Clinical and neuropathological features of a Japanese family. *J Neurol Sci* 1998; 158: 30-7
101. Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ikeguchi K, Niiijima K, Kaneko J, Namekawa M, Ogawa T, Date H, Tsuji S, Nakano I, Nishizawa M. Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia. The *aprataxin* gene mutations. *Neurology* 2002; 59: 590-5

102. Tranchant C, Fleury M, Moreira MC, Koenig M. Phenotypic variability of *aprataxin* gene mutations. *Neurology* 2003; 60: 868-70
103. Gueven N, Chen P, Nakamura J, Becherel OJ, Kijas AW, Grattan-Smith P, Lavin MF. A subgroup of spinocerebellar ataxias defective in DNA damage responses. *Neuroscience* 2007; 145: 1418-25
104. Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T, Mendonça P, Costa M, Barros J, Yanagisawa T, Watanabe M, Ikeda Y, Aoki M, Nagata T, Coutinho P, Sequeiros J, Koenig M. The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein apartaxin. *Nat Genet* 2001; 29: 189-93
105. Anheim M, Fleury MC, Franques J, Moreira MC, Delaunoy JP, Stoppa-Lyonnet D, Koenig M, Tranchant C. Clinical and molecular findings of ataxia with oculomotor apraxia type 2 in 4 families. *Arch Neurol* 2008; 65: 958-962
106. Criscuolo C, Chessa L, Di Giandomenico S, Mancini P, Saccà F, Grieco GS, Piane M, Barbieri F, De Michele G, Banfi S, Pierelli F, Rizzuto N, Santorelli FM, Gallosteri L, Filla A, Casali C. Ataxia with oculomotor apraxia type 2. A clinical, pathologic, and genetic study. *Neurology* 2006; 66: 1207-10
107. Duquette A, Roddier K, McNabb-Baltar J, Gosselin I, St-Denis A, Dicaire M-J, Loisel L, Labuda D, Marchand L, Mathieu J, Bouchard J-P, Brais B. Mutations in *senataxin* responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy. *Ann Neurol* 2005; 57: 408-14
108. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchoux S, Guimarães J, Benomar A, Chamayou C, Goizet C, Moreira MC, Klur S, Yahyaoui M, Agid Y, Koenig M, Stevanin G, Brice A, Dürr A. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain* 2004; 127: 759-67

109. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Németh AH, Lê Ber I, Moniz J-C, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schöls L, Pandolfo M, Schultz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Z A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimarães J, Mendonça P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Dürr A, Warter J-M, Koenig M. Senataxin, the ortolog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet* 2004; 36: 225-227
110. Németh AH, Bochukova E, Dunne E, Huson SM, Elston J, Hannan MA, Jackson M, Chapman CJ, Taylor AMR. Autosomal recessive ataxia with oculomotor aparaxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1320-6
111. Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A, Delaunoy JP, Fritsch M, Nouioua S, Benhassine T, Assami S, Grid D, Vallat JM, Koenig M. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: A clinical and genetic study of 19 patients. *J Neurol Sci* 2009; 278:77-81
112. Gueven N, Becherel OJ, Birrell G, Chen P, DelSal G, Carney JP, Grattan-Smith P, Lavin MF. Defective p53 Response and Apoptosis Associated with an Ataxia-Telangiectasia-like Phenotype. *Cancer Res* 2006; 66: 2907-12
113. Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MAM, Armstrong D, Mao Y, Quioco FA, Roa BB, Nakagawa M, Stockton DW, Lupski JR. Mutation of *TDP1*, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet* 2002; 32: 267-72
114. El-Khamisy SF, Caldecott KW. TDP1-dependent DNA single-strand break repair and neurodegeneration. *Mutagenesis* 2006; 21: 219-24.

115. El-Khamisy SF, Saifi GM, Weinfeld M, Johansson F, Helleday T, Lupski JR, Caldecott KW. Defective DNA single-strand break repair in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy-1. *Nature* 2005; 434: 108-13
116. El-Khamisy SF, Caldecott KW. DNA single-strand break repair and spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy-1. *Neuroscience* 2007; 145: 1260-6
117. Gücüyener K, Özgül K, Paternotte C, Erdem H, Prud'homme JF, Özgüç M, Topaloğlu H. Autosomal Recessive Spastic of Charlevoix-Saguenay in Two Unrelated Turkish Families. *Neuropediatrics* 2001; 32: 142-6
118. Vermeer S, Meijer RPP, Pijl BJ, Timmermans J, Cruysberg JRM, Bos MM, Schelhaas HJ, van de Warrenburg BPC, Knoers NVAM, Scheffer H, Kremer B. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics* 2008; 9: 207-14
119. Bouchard J-P, Richter A, Mathieu J, Brunet D, Hudson TJ, Morgan K, Melançon SB. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 474-9
120. Richter A, Rioux JD, Bouchard J-P, Mercier J, Mthieu J, Ge B, Poirier J, Julien D, Gyapay G, Weissenbach J, Hudson TJ, Melançon SB, Morgan K. Location Score and Haplotype Analyses of the Locus for Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay, in Chromosome Region 13q11. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 768-75
121. El Euch-Fayache G, Lalani I, Amouri R, Turki I, Ouahchi K, Hung Wu-Yen, Belal S, Siddique T, Hentati F. Phenotypic Features and Genetic Findings in Sacsin-Related Autosomal Recessive Ataxia in Tunisia. *Arch Neurol* 2003; 60: 982-8

122. García A, Criscuolo C, de Michele G, Berciano J. Neurophysiological study in a spanish family with recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Muscle Nerve* 2008; 37: 107-10
123. Kamada S, Okawa S, Imota T, Sugawara M, Toyoshima I. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). Novel compound heterozygous mutations in the *SACS* gene. *J Neurol* 2008; 255: 803-6
124. Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, Wang FC, Janin N, Andris C, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I, Takiyama Y. Novel *SACS* mutation in a Belgian family with sascin-related ataxia. *J Neurol Sci* 2008; 264: 73-6
125. Takiyama Y. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Neuropathology* 2006; 26: 368-75
126. Martin MH, Bouchard JP, Sylvain M, St-Onge O, Truchon S. Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay: A Report of MR Imaging in 5 Patients. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1606-8
127. Engert JC, Bérubé P, Mercier J, Doré C, Lapage P, Ge B, Bouchard J-P, Mathieu J, Melançon SB, Schalling M, Lander ES, Morgan K, Hudson TJ, Richter A. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Québec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nat Genet* 2000; 24: 120-5
128. Merlini L, Gooding R, Lochmüller-Felber W, Walter MC, Angelicheva D, Talim B, Hallmayer J, Kalaydjieva L. Genetic identify of Marinesco-Sjögren/myoglobinuria and CCFDN syndromes. *Neurology* 2002; 58: 231-6
129. Lagier-Tourenne C, Chaigne D, Gong J, Flori J, Mohr M, Ruh D, Christmann D, Flament J, Mandel J-L, Koenig M, Dollfus H. Linkage to 18qter differentiates two clinically overlapping syndromes: congenital cataracts-facial dysmorphism-

- neuropathy (CCFDN) syndrome and Marinesco-Sjögren syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 838-43
130. Lagier-Tourenne C, Tranebjaerg L, Chaigne D, Gribaa M, Dollfus H, Silvestri G, Bétard C, Warter JM, Koenig M. Homozygosity mapping of Marinesco-Sjögren syndrome to 5q31. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 770-8
131. Mahjneh I, Anttonen A-K, Somer M, Paetau A, Lehesjoki A-E, Somer H, Udd B. Myopathy is a prominent feature in Marinesco-Sjögren syndrome. *J Neurol* 2006; 253: 301-6
132. Senderek J, Krieger M, Stendel C, Bergmann C, Moser M, Breitbach-Faller N, Rudnik-Schöneborn S, Blaschek A, Wolf NI, Harting I, North K, Smith J, Muntoni F, Brockington M, Quijano-Roy S, Renault F, Herrmann R, Hendershot LM, Schröder JM, Lochmüller H, Topaloglu H, Voit T, Weis J, Ebinger F, Zerres K. Mutations in *SIL1* cause Marinesco-Sjögren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. *Nat Genet* 2005; 37: 1312-14
133. Slavotinek A, Goldman J, Weisiger K, Kostiner D, Golabi M, Packman S, Wilcox W, Hoyme HE, Sherr E. Marinesco-Sjögren Syndrome in a Male With Mild Dysmorphism. *Am J Med Genet* 2005; 133: 197-201
134. Georgy BA, Snow RD, Brogdon BG, Wertelecki W. Neuroradiologic Findings in Marinesco-Sjögren Syndrome. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 281-3
135. Reinhold A, Scheer I, Lehmann R, Neumann LM, Michael T, Varon R, von Moers A. MR Imaging Features in Marinesco-Sjögren Syndrome: Severe Cerebellar Atrophy Is Not an Obligatory Finding. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 825-8
136. Anttonen A-K, Mahjneh I, Hämäläinen RH, Lagier-Tourenne C, Kopra O, Waris L, Anttonen M, Joensuu T, Kalimo H, Paetau A, Tranebjaerg L, Chaigne

- D, Koenig M, Eeg-Olofsson O, Udd B, Somer M, Somer H, Lehesjoki A-E. The gene disrupted in Marinesco-Sjögren syndrome encodes SIL1, an HSPA5 cochaperone. *Nat Genet* 2005; 37: 1309-11
137. Pellegrino JE, Lensch MW, Muenke M, Chance PF. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 59-62
138. Saraiva JM, Baraitser. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992; 43: 726-31
139. Quisling RG, Barkovich AJ, Maria BL. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 628-35
140. Braddock SR, Henley KM, Maria BL. The Face of Joubert Syndrome: A Study of Dysmorphology and Anthropometry. *Am J of Med Genet* 2007; 143 (Part A): 3235-42
141. Merrit L. Recognition of the Clinical Signs and Symptoms of Joubert Syndrome. *Advances in Neonatal Care* 2003; 3: 178-88
142. Hodgkins PR, Harris CM, Shawkat FS, Thompson DA, Chong K, Timms C, Russell-Eggitt I, Taylor DS, Kriss A. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neuro* 2004; 46: 694-9
143. Steinlin M, Schmid M, Landau K, Boltshauser E. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997; 28: 204-11.
144. Takahashi TN, Farmer JE, Deidrick KK, Hsu BS, Miles JH, Maria BL. Joubert syndrome is not a cause of classical autism. *Am J Med Genet* 2005; 132A: 347-51

145. Saar K, Al-Gazali L, Sztrilha L, Rueschendorf F, Nur-E-Kamal M, Reis A, Bayoumi R. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Gene* 1999; 65:1666-71
146. Keeler LC, Marsh SE, LeeFlang EP, Woods CG, Sztrilha L, Al-Gazali L, Gururaj A, Gleeson JG. Linkage Analysis in Families with Joubert Syndrome Plus Óculo-Renal Involvement Identifies the CORS2 Locus on Chromosome 11p12-13.3. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 656-62
147. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, Al-Gazali L, Al-Tawari AA, Kayserili H, Sztrilha L, Gleeson JG. Mutations in the *AHII* gene, encoding Joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 979-87
148. Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, Tully LD, Hill RS, Al-Nouri D, Al-Rumayyan A, Topcu M, Gascon G, Bodell A, Shugart YY, Ruvolo M, Walsh CA. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AHII* in Joubert syndrome. *Nature Genet* 2004, 36: 1008-13
149. Brancati F, Barrano G, Silhavy JL, Marsh SE, Travaglini L, Bielas SL, Amorini M, Zablocka D, Kayserili H, Al-Gazali L, Bertini E, Boltshauser E, D'Hooghe M, Fazzi E, Fenerci EY, Hennekam RCN, Kiss A, Lees MM, Marco E, Phadke SR, Rigoli L, Romano S, Salpietro CD, Sherr EH, Signorini S, Stromme P, Stuart B, Sztrilha L, Viskochil DH, Yuksel A, Dallapiccola B, The International JSRD Study Group, Valente EM, Gleeson JG. *CEP290* mutations are frequently identified in the oculo-renal form of Joubert syndrome-related disorders. *Am J Humn Genet* 2007; 81: 104-13
150. Sayer JA, Otto EA, Toole JF, Nurnberg G, Kennedy MA, Becker C, Hennis HC, Helou J, Attanasio M, Fausett B, Utsch B, Khanna H, Liu Y, Drummond I, Kawakami I, Kusakabe T, Tsuda M, Ma L, Lee H, Larson RG, Allen SJ,

- Wilkinson CJ, Nigg EA, Shou C, Lillo C, Williams DS, Hoppe B, Kemper MJ, Neuhaus T, Parisi MA, Glass IA, Petry M, Kispert A, Gloy J, Ganner A, Walz G, Zhu X, Goldman D, Nurnberg P, Swaroop A, Leroux M, Hildebrand F. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genet* 2006, 38: 674-81
151. Valente EM, Silhavy J, Brancati F, Barrano G, Krishnaswami SR, Castori M, Lancaster MA, Boltshauser E, Boccone L, Al-Gazali, Fazzi E, Signorini S, Louie CM, Bellacchio E, the International Joubert Syndrome Related Disorders (JSRD) Study Group, Bertini E, Dallapiccola B, Gleeson JG. Mutations in *CEP290*, which encodes a centrosomal protein, cause pleiotropic forms of Joubert syndrome. *Nature Genet* 2006; 38: 623-5
152. Baala L, Romano S, Khaddour R, Saunier S, Smith UM, Audollent S, Ozilou C, Faivre L, Laurent N, Foliguet B, Munnich A, Lyonnet S, Salomon R, Encha-Razavi F, Gubler MC, Boddaert N, de Lonlay P, Johnson CA, Vekemans M, Antignac C, Attie-Bitach T. The Meckel-Gruber syndrome gene, *MKS3*, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 186-94
153. Arts HH, Doherty D, van Beersum SEC, Parisi MA, Letteboer SJ, Gorden NT, Peters TA, Mäker T, Voeselek K, Kartono A, Ozyurek H, Farin FM, Kroes HY, Wolfrum U, Brunner HG, Cremers FP, Glass IA, Knoers NV, Roepman R. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome. *Nature Genet* 2007; 39: 882-8
154. Delous M, Baala L, Salomon R, Salomon R, Laclef C, Vierkotten J, Tory K, Golzio C, Lacoste T, Besse L, Ozilou C, Moutkine I, Hellman NE, Anselme I, Silbermann F, Vesque C, Gerhardt C, Rattenberry E, Wolf MTF, Gubler MC, Martinovic J, Encha-Razavi F, Boddaert N, Gonzáles M, Macher MA, Nivet H, Champion G, Berthéléme JP, Niaudet P, McDonald F, Hildebrandt F, Johnson CA, Vekemans M, Antignac C, Rüther U, Scheiner-Maunoury S, Attié-Bitach T, Saunier S. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal

- syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nature Genet* 2007; 39: 875-81
155. Andermann F, Andermann E, Ptito A, Fontaine S, Joubert M. History of Joubert syndrome and a 30-year follow-up of the original proband. *J Child Neuro* 1999; 14:565-9
156. Burck U, Goebel HH, Kuhlendahl HD, Meier C, Goebel KM. Neuromyopathy and vitamin E deficiency in man. *Neuropediatrics* 1981; 12: 267-78
157. Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M, Mineri R, Uziel G, Zorzi G, Pareyson D, Piccolo G, Gambi D, Piacentini S, Squitieri F, Capra R, Castellotti B, Di Donato S. Ataxia with isolated vitaminE deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in *TTPA* gene in Italian families. *Neurol Sci* 2004; 25: 130-7
158. Yokota T, Shiojiri T, Gotoda T, Arita M, Arai H, Ohga T, Kanda T, Suzuki J, Imai T, Matsumoto H, Harino S, Kiyosawa M, Mizusawa H, Inoue K. Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His¹⁰¹Gln mutation of the α -tocopherol transfer protein gene. *Ann Neurol* 1997; 41: 826-32
159. Fernández-Burriel M, Martínez-Rubio D, Lupo V, Pérez-Colosía V, Piñan-López E, Palau F, Espinós C. A Novel *Delins* Mutation in the α -*TTP* Gene in a Family Segregating Ataxia with Isolated Vitamin E Deficiency. *Pediatr Res* 2008; 64: 262-4
160. Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S, Fki M, Turki I, Ben Hamida M, Kayden H, Mebazaa R, Hentati F. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 2001; 8: 477-81

161. Roubertie A, Biolsi B, Rivier F, Humbertclaude V, Cheminal R, Echenne B. Ataxia with vitamin E deficiency and severe dystonia: report of a case. *Brain & Development* 2003; 25: 442-5
162. Pang J, Kiyosawa M, Seko Y, Yokota T, Harino S, Suzuki J. Clinicopathological Report of Retinitis Pigmentosa with Vitamin E Deficiency Caused by Mutation on the α -Tocopherol Transfer Protein Gene. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45: 672-6
163. Yokota T, Wada Y, Ferukawa T, Tsukagoshi H, Uchihara T, Sadakiyo W. Adult-Onset spinocerebellar syndrome with idiopathic vitamin E deficiency. *Ann Neurol* 1987; 22:84-7
164. Copp RP, Wisniewski T, Hentati F, Larnaout A, Ben Hamida M, Kayden HJ. Localization of α -tocopherol transfer protein in the brain of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorders. *Brain Res* 1999; 822: 80-7
165. Puri V, Chaudhry N, Tatke M, Prakash V. Isolated vitamin E deficiency with demyelinating neuropathy. *Muscle & Nerve* 2005; 32: 230-5
166. Arita M, Sato Y, Miyata A, Tanabe T, Takahashi E, Kayden HJ, Arai H, Inque K. Human α -tocoferol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1995; 306: 437-43
167. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Ben Hamida M, Sokol R, Arai H, Inoue K, Mandel JL, Koenig M. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the α -tocopherol transfer protein. *Nature Genetics* 1995; 9: 141-5
168. Eggermont E. Recent advances in vitamin E metabolism and deficiency. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 429-34

169. Jayaram S, Soman A, Tarvade S, Londhe V. Cerebellar ataxia due to isolated vitamin E deficiency. *Indian J Med Sci* 2005; 59: 20-3
170. Pandolfo M. Drug insight: antioxidant therapy in inherited ataxias. *Nat Clin Pract Neurology* 2007; 4: 86-96
171. Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, Theelen JP, Wevers RA, Gabreels FJ, et al., Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000; 123: 908-19
172. Pierre G, Setchell K, Blyth J, Preece MA, Chakrapani A, Mckiernan P. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inher Metab Disord* 2008; 145 (on line)
173. Lange MC, Zétola VF, Teive HAG, Scola RH, Trentin AP, Zavala JÁ, Pereira ER, Raskin S, Werneck LC, Sistermans EA. Cerebrotendinous xanthomatosis: report of two Brazilian brothers. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 1085-9
174. Moghadasian M, Salen G, Frohlich J, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol* 2002, 59: 527-9
175. Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G (ed.), *Inborn Metabolic Diseases*. 3.ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000. 343-51
176. De la Fuente BP, Ruiz I, Munain AL, Jimenez-Escrig A. Cerebrotendinous xantomathosis: Neuropathological findings. *J Neurol* 2008; 255: 839-42
177. Verrips A, Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F, Van Engelen BGM, Wesseling P, Luyten JAFM, Wevers RA, Stam J, Wokke JHJ, Van Den Heuvel

- LPWJ, Keyser A, Gabreëls FJM. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999; 122: 1589-95
178. Lee M-H, Hazard S, Carpten JD, Yi S, Cohen J, Gerhards GT, Salen G, Patel SB. Fine-mapping, mutation analyses, and structural mapping of cerebrotendinous xanthomatosis in U.S. pedigrees. *J Lipid Res* 2001; 42: 159-69
179. Vanrietvelde F, Lemmaerling M, Mespreuve M, Crevits L, De Reuck J, Kunnen M. MTI of the brains in cerebrotendinous xanthomatosis (van Bogaert-Scherer-Epstein disease). *Eur Radiol* 2000; 10: 576-78
180. Salen G, Batta AK, Tint GS, Shefer S. Comparative Effects of Lovastatin and Chenodeoxycholic Acid on Plasma Cholestanol Levels and Abnormal Bile Acid Metabolism in Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Metabolism* 1994; 43: 1018-22

Joubert syndrome: too many genes, too many clinical features

Síndrome de Joubert: muitos genes, muitas variações clínicas

Emília Katiane Embiruçu¹

Marcília Martyn Lima¹

Otacílio Maia Júnior²

Juliana Parizotto³

Fernando Kok⁴

Serviços de Neurologia Infantil e Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

¹ Neurologista Infantil; Doutoranda em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

² Oftalmologista; Doutor em Oftalmologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

³ Neurologista Infantil;

⁴ Neurologista Infantil; Professor Livre-Docente do Curso de Pós-graduação em Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Médico Assistente do Serviço de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Dr^a Emília Katiane Embiruçu

Address: Address: Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 5011. Serviço de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, Brasil

CEP: 05.403-000 E-mail: ekeleao@yahoo.com.br

ABSTRACT

Joubert syndrome (JS) is an autosomal recessive inherited disorder characterized by hypotonia, cerebellar vermis hypoplasia, ocular abnormalities (e.g, pigmentary retinopathy, oculomotor apraxia, and nistagmus), renal cysts and hepatic fibrosis. Respiratory abnormalities, as apnea and hyperpnea, may be present, as well as mental retardation. At least seven JS loci have been determined and five genes identified. Herein report five children, belonging to independent families, with JS: they shared the same typical MRI abnormality, known as *molar tooth sign*, but had an otherwise quite variable phenotype, regarding mostly to their cognitive performance, visual abilities and extra-neurological compromise. It is predicted that in patients with early diagnosis, overall prognosis will be hard to be determined.

KEY WORDS: Joubert syndrome, molar tooth sign, cerebellar malformation.

RESUMO

A síndrome de Joubert (SJ) é uma doença hereditária, autossômica recessiva, caracterizada por hipotonia, hipoplasia do *vermis* cerebelar, anormalidades oculares (p.ex., retinite pigmentar, apraxia oculomotora e nistagmo), cistos renais e fibrose hepática. Anormalidades respiratórias tais como apnéia e hiperpnéia podem estar presentes, assim como deficiência mental. Pelo menos sete *loci* e cinco genes diferentes associados à SJ já foram identificados. Este artigo relata cinco crianças com SJ, pertencentes a diferentes famílias; elas compartilham a mesma anormalidade típica da RM, conhecida como *senal do dente molar*, mas apresentam ampla variabilidade clínica, em relação ao desempenho cognitivo, comprometimento visual e alterações extra-neurológicas. O prognóstico é difícil de ser determinado, em pacientes com diagnóstico precoce de SJ.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de Joubert, sinal do dente molar, malformação de cerebelo.

INTRODUCTION

Joubert syndrome (JS) is a rare genetically heterogeneous inherited disorder with an estimated prevalence in the United States of 1 in every 100,000¹. JS is characterized by congenital ataxia, hypotonia, developmental delay, and at least one of the following features: neonatal respiratory disturbances and abnormal eye movements, including nistagmus and oculomotor apraxia². In some cases, Leber congenital amaurosis, pigmentary retinopathy, renal and hepatic abnormalities can also be found^{1,3,4}. The presence of a characteristic neuroimaging finding, known as *molar tooth sign*, is highly suggestive of JS diagnosis². A combination of midline cerebellar vermis hypoplasia, deepened interpeduncular fossa, and thick, elongated superior cerebellar peduncles gives to the axial view of the midbrain an appearance of a molar tooth (Figure 1)^{1,2}.

Recently, Valente, Brancati and Dallapiccola³ proposed a clinical classification of JS in which molar tooth sign was considered an obligatory criterion and hypotonia, developmental delay, ataxia, and oculomotor apraxia were pointed as primary criteria. They were able to recognize six subgroups of JS:

- 1) Pure JS: only primary criteria;
- 2) JS plus retinopathy: primary criteria and retinal abnormality (congenital Leber amaurosis, pigmentary retinopathy or unspecific retinitis);
- 3) JS plus renal disease: primary criteria and kidney involvement (nephronophthisis, abnormal kidney ultrasound or urinary concentration defect);
- 4) CORS (cerebello-oculo-renal syndrome) or Senior-Loken syndrome: primary criteria, retinal abnormality, and kidney involvement;
- 5) COACH (cerebellar vermis hypoplasia/aplasia, oligophrenia, ataxia, ocular coloboma, and hepatic fibrosis): primary criteria, mental retardation, liver disorder (fibrosis or

histological abnormalities), optic nerve or chorioretinal coloboma. Nephronophthisis might be present;

- 6) Oro-facio-digital syndrome VI: primary criteria plus orofacial abnormality (cleft lip/palate, notched upper lip, tongue tumors, multiple frenula, etc.) plus polydactylia (mesaxial or pre-axial).

JS is genetically heterogeneous, and seven loci have been so far assigned, with five of their associated genes identified (Table 1). It is believed that other loci and genes will be recognized in the future. There is no clear correlation between genetic and clinical classification in JS. Nevertheless, *AHII* mutations are usually associated with pure JS (subgroup 1) and close half of individuals with cerebello-oculo-renal syndrome (subgroup 4) have *CEP290* mutations³. In large series of patients with JS, mutations in *AHII* are found in 10 to 15% of cases, and of *CEP290* in 10%¹.

Herein, we present a series of five patients affected by JS, which are representative of the remarkable clinical variability observed in this condition.

CASUISTIC AND METHODS

Patients fulfilling criteria for JS performed a complete clinical, neurological and ophthalmological evaluation, brain MRI, total abdominal ultrasound and biochemical analysis to evaluate kidney and liver function. Table 2 presents a summary of the clinical findings.

Parents of case 1 were first cousin, consanguinity was denied in the remaining families. In all patients, a variable degree of hypotonia, ataxia and developmental delay was present. Mental retardation varied from profound to mild, and no respiratory abnormality was reported. Abnormal eye movements reported at early age in cases 1, 2, and 5, improved with time. Severe behavior disturbance, with autistic features, was seen in a two individuals (cases 4 and 5). Facial distinctive features as broad nasal base and thick eyebrow were seen in three

patients (Figure 1). Tent-shaped upper lip was observed in the younger patients (cases 3 and 4).

MRI disclosed the typical molar tooth sign in all patients (Figure 1A and 1B). Electroretinogram was performed in three patients and its response was extinct. In patients 4 and 5, abdominal ultrasound disclosed increased renal echogenicity, suggestive of parenchymatous nephropathy. In patient 4, kidney cysts were also detected. Patient 5 had at 11 years of age an elevation of ALT [221U/L; reference value (RV) < 31 U/L], AST (145 U/L; RV < 31 U/L), and creatinine (0.92 mg/dL; RV < 0.87 mg/dL). These results were normal at two years of age.

The Institutional Review Board approved this study and children's legal guardians gave their informed consent to participate.

DISCUSSION

Of the five studied cases in this series, two (patients 1 and 2) might be assigned, according to Valente et al.³, as pure JS (subgroup 1): their clinical phenotype are milder and no extra-neurological abnormalities were detected. Neurological compromise was more severe in the three remaining cases: presence of associated retinopathy in patient 3 is characteristic of subgroup 2; in patient 4, the more severely affected, association with Leber congenital amaurosis and kidney cysts are diagnostic of CORS (subgroup 4); and presence of optic coloboma in patient 5 allow us to make the diagnosis of COACH (subgroup 5).

Abnormal visual function, caused by optic coloboma or retinitis, was present in three of the five studied patients. In all them, vision was severely affected. Interestingly, in two of these patients abnormal behavior with autistic features were also present. Abnormal eye movements, without visual impairment, were seen in a single patient.

Respiratory abnormalities, as hyperpnea and apnea, one of primary diagnostic criteria^{1,2}, were not seen in our series. Periodic clinical reevaluation is highly recommended; in patient 5, kidney and liver abnormal laboratorial tests were detected only after the first decade of live. Establishing JS prognosis at an early age is challenging and might be very risky.

Recognition of molar tooth sign at brain MRI is an essential cue for diagnosis of JS. Early signs, as abnormal eye movements and respiratory abnormalities might suggest this possibility, but in most of cases, clinical features are non-specific. Once diagnosis of JS is made, it is recommended to perform a comprehensive functional and morphological evaluation of liver, kidney and eye. Clinical variability in JS is explained not only by its genetic heterogeneity but also by the remarkable phenotype diversity seen with different mutations in the same gene. The features differ in each family and even between affected siblings³.

REFERENCES

1. Parisi MA, Doherty D, Chance PF and Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM213300). *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 511-521
2. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 583-590
3. Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 1-23
4. Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Salam G, et al. The molar tooth sign. A new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. *Neurology* 2008; 70: 556-565
5. Saar K, Al-Gazali L, Sztriha L, et al. Homozygosity mapping in families with Joubert syndrome identifies a locus on chromosome 9q34.3 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Gene* 1999; 65:1666-1671
6. Keeler LC, Marsh SE, Leeflang EP, et al. Linkage analysis in families with Joubert syndrome plus oculo-renal involvement identifies the CORS2 Locus on Chromosome 11p12-13.3. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 656-662
7. Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, et al. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AHI1 in Joubert syndrome. *Nature Genetics* 2004; 36: 1008-1013
8. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, et al. Mutations in the AHI1 gene, encoding Joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Gene* 2004; 75: 979-987

9. Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, et al. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 82-91
10. Sayer JA, Otto EA, Toole JF, et al. The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genetics* 2006; 38: 674-681
11. Baala L, Romano S, Khaddour R, et al. The Meckel-Gruber syndrome gene, MKS3, is mutated in Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 186-194
12. Delous M, Baala L, Salomon R, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nature Genet* 2007; 39: 875-881
13. Arts HH, Doherty D, van Beersum SEC, et al. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, causes Joubert syndrome. *Nature Genet* 2007; 39: 882-888

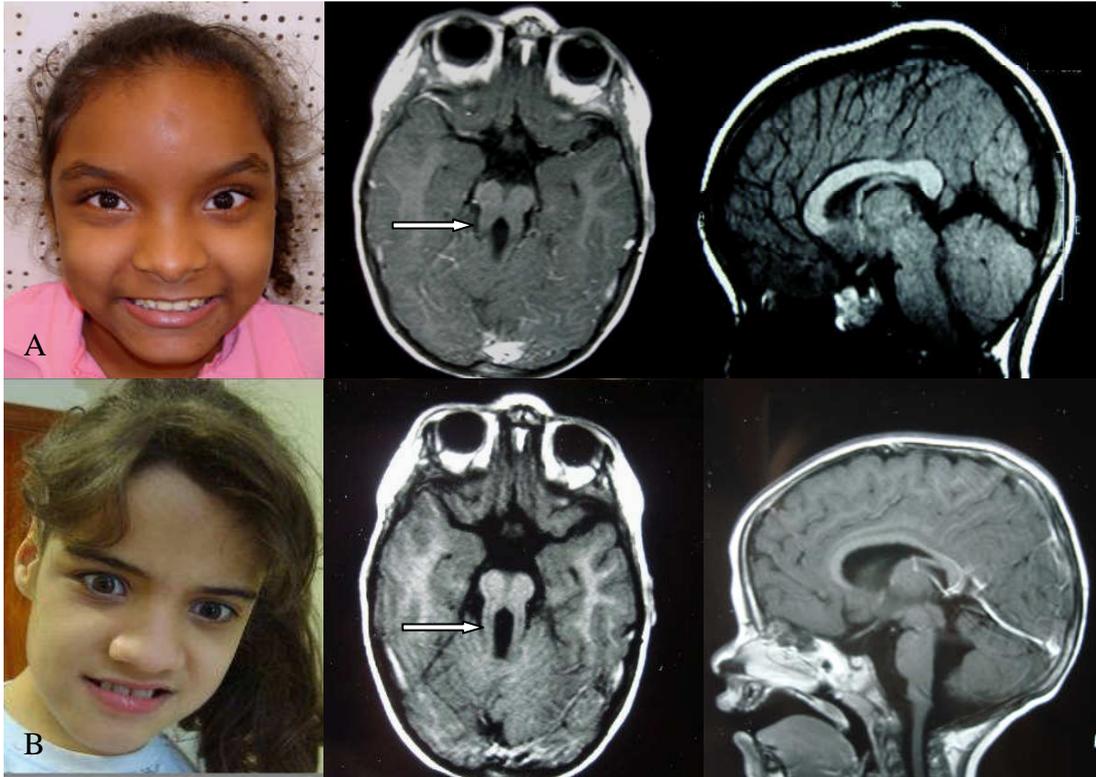


Figure 1: Patients 1 (A) and 5 (B) facial characteristics, with corresponding T1 weighed brain MRI axial and sagittal views; arrows point to *molar tooth sign*

Table 1. Joubert syndrome identified loci, genes and their products

Locus	Location	Gene	Protein	Reference
JBTS1	9q34.3	Not known	Not known	Saar et al., 1999
JBTS2	11p12-q13.3	Not known	Not known	Keeler et al., 2003
JBTS3	6q23.3	<i>AHII</i>	Jouberin	Ferland et al., 2004 Dixon-Salazar et al., 2004
JBTS4	2q13	<i>NPHP1</i>	Nephrocystin-1	Parisi et al., 2004
JBTS5	12q21.34	<i>CEP290</i> (<i>NPHP6</i>)	Nephrocystin-6	Sayer et al., 2006
JBTS6	8q21.1-q22.1	<i>TMEM67</i>	Meckelin	Baala et al., 2007
JBTS7	16q12.2	<i>RPGRIP1L</i>	Protein phantom	Delous et al., 2007 Arts et al., 2007

Table 2: Diagnostic features of Joubert Syndrome

Patient number	Gender	Age at diagnosis (yr)	Age at ascertainment (yr)	Parental Consanguinity	Face	Speech	Independent Walk	Ophthalmological evaluation			Mental retardation	Laboratory & Ultrasound
								Ocular abnormalities	Fundoscopy	ERG		
1	F	4	6	Y, first cousin	Hypertelorism, arched eyebrow, large nasal base	Dyslalic	Y	Oculomotor apraxia, strabismus	Normal	Not done	Y, mild	Normal
2	M	2	7	N	Large forehead	Dysarthric	Y	Disconjugate eye movements	Normal	Not done	Y, mild	Normal
3	F	2	4	N	Tent shaped upper lip	Isolated words	Y, ataxic	Erractic eye movements	Retinal dystrophy	Extinct	Y	Elevated liver enzymes
4	M	4	4	N	Narrow forehead	Absent	N	Erractic eye movements	Leber congenital amaurosis	Extint	Y, with autistic features	Renal cysts Parenquimatous nephropathy
5	F	3	11	N	Large forehead, deep set eyes	Absent	N	Erractic eye movements	Retinal dystrophy, coloboma	Extint	Y, with autistic features	Elevated liver enzymes Parenquimatous nephropathy

Legend: ERG: electroretinogram; N: no; Y: yes; yr: year

Review

Autosomal recessive ataxias: 20 types, and counting

Ataxias autossômicas recessivas: 20 tipos, e muito mais

Emília Katiane Embiruçu¹

Marcília Lima Martyn¹

David Schlesinger²

Fernando Kok³

Pediatric Neurology Service and Outpatient Neurogenetics Clinic, Hospital das Clínicas, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, SP, Brazil

¹ Neurologista Infantil, Doutoranda em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

² Neurologista Clínico, Médico Preceptor do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e Doutorando em Genética do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo;

³ Neurologista Infantil, Professor Livre-Docente Médico Assistente do Serviço de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Fernando Kok

email: Fernando.kok@fleury.com.br

Address: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 5011. Serviço de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brasil

CEP 05403-000

ABSTRACT

More than 140 years after the first description of Friedreich ataxia, autosomal recessive ataxias have become one of the more complex fields in Neurogenetics. Currently this group of diseases contains more than 20 clinical entities and an even larger number of associated genes. Some disorders are very rare, restricted to isolated populations, and others are found worldwide. An expressive number of recessive ataxias are treatable, and responsibility for an accurate diagnosis is high. The purpose of this review is to update the practitioner on clinical and pathophysiological aspects of these disorders and to present an algorithm to guide the diagnosis.

KEY WORDS: autosomal recessive ataxias; cerebellar ataxia; cerebellum; Friedreich ataxia.

RESUMO:

Mais de 140 anos após a primeira descrição da ataxia de Friedreich, as ataxias autossômicas recessivas se transformaram em um dos mais complexos campos da Neurogenética. Atualmente, este grupo de doenças é composto por mais de 20 entidades clínicas e possui um número ainda maior de genes associados. Algumas doenças são muito raras, tendo sido observadas apenas em populações isoladas, enquanto que outras são encontradas no mundo todo. Um número expressivo de ataxias é tratável, e a responsabilidade em se fazer um diagnóstico correto é alta. A finalidade desta revisão é a de atualizar o neurologista a respeito dos principais aspectos clínicos e fisiopatológicos destas doenças e de apresentar um algoritmo para auxiliar a sua investigação e o seu diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVES: ataxias autossômicas recessivas; cerebelo; ataxia cerebelar; ataxia de Friedreich;

Introduction

More than 20 different clinical types of autosomal recessive ataxias (ARA) are currently recognized. They are clinically characterized by balance abnormalities, incoordination, kinetic and postural tremor, and dysarthria¹. Typically, symptoms start before 25 years of age, and cerebellum, brainstem, and spinocerebellar tracts are involved². Peripheral neuropathy, ophthalmological abnormalities, and non-neurological signs and symptoms might also be present¹. Friedreich ataxia, the most common ARA, was first described in 1863 and is seen worldwide^{1,2}. In the last few years, several other conditions have also been recognized and their loci and genes identified.

Pathophysiology is quite variable and the defective gene product might be involved with: a. cerebellar and/or brain stem development; b. mitochondrial energy generation; c. intermediate metabolism; d. DNA repair; and e. cerebellar integrity maintenance. Several classifications have been proposed so far, using clinical, neuroimaging, genetic and pathophysiologic data². In this review, a pathophysiological classification is used (Table 1).

We should be particularly aware of treatable forms of ARA, which includes Refsum disease, ataxia with vitamin E deficiency, coenzyme Q10 deficiency, cerebrotendinous xanthomatosis, and abetalipoproteinemia.

ATAXIA CAUSED BY CEREBELLAR AND/OR BRAINSTEM MALFORMATION

In this group, neuroimaging studies are able to identify cerebellar and/or brainstem malformation and clinically it is characterized by non progressive cerebellar ataxia. Three conditions are discussed in this section: Cayman ataxia, Joubert syndrome and Cerebellar hypoplasia associated to VLDL receptor.

Cayman ataxia

Cayman ataxia (CA) is a condition characterized by variable developmental delay, early onset hypotonia and non-progressive axial cerebellar ataxia, associated to nystagmus, intention tremor, and dysarthria³. MRI presents with cerebellar hypoplasia³. The CA has only been found in Grand Cayman Island, where heterozygote frequency is supposed to be of 18%³. CA is caused by mutation at *ATCAY*, which codes for caytaxin, a protein involved with glutamate synthesis and also with synaptogenesis of cerebellar granular neurons and Purkinje cells⁴. Interestingly, *ATCAY* contains a CRAL-TRIO domain that binds small lipophilic molecules, similar to the alpha-tocopherol transport protein that causes ataxia with vitamin E deficiency³.

Joubert syndrome

Joubert syndrome (JS) is a rare genetically heterogeneous inherited disorder with an estimated prevalence in the United States of 1 in 100,000⁵. JS is characterized by congenital ataxia, hypotonia, developmental delay, and at least one of the following features: neonatal respiratory disturbances and abnormal eye movements (nystagmus or oculomotor apraxia). In some cases, Leber congenital amaurosis, pigmentary retinopathy, renal and hepatic abnormalities can also be found. A combination of midline cerebellar vermis hypoplasia, deepened interpeduncular fossa, and thick, elongated superior cerebellar peduncles gives the axial view of the midbrain the appearance known as *molar tooth sign* (figure 1), an obligate finding for JS diagnosis^{5,6,7}.

Recently, Valente, Brancati and Dallapiccola⁶ proposed a clinical classification of JS in which the molar tooth sign was considered an obligatory criterion. They were able to recognize six subgroups of JS: 1. pure Joubert syndrome; 2. JS with retinal abnormality; 3. JS

with renal disorders; 4. CORS (cerebello-oculo-renal syndrome), or JS with retinal abnormality and kidney involvement; 5. COACH (cerebellar vermis hypoplasia/aplasia, oligophrenia, ataxia, ocular coloboma, and hepatic fibrosis) or JS with mental retardation, ocular coloboma and liver disorder; and 6. Oro-facio-digital syndrome type VI, or JS with orofacial abnormality and polydactyly.

Seven loci and five genes have been identified so far (Table 2)⁶. It is believed that other loci and genes will be recognized in the future, as mutations in known genes account for only a small fraction of patients. There is no clear correlation between genetic and clinical in JS, nonetheless, *AHII* mutations are usually associated with pure JS and approximately 50% of individuals with cerebello-oculo-renal syndrome have *CEP290* mutations^{6,7}. In large series, mutations in *AHII* are found in 10 to 15% of cases, and of *CEP290* in 10%⁵.

Cerebellar hypoplasia associated with VLDL receptor

Cerebellar hypoplasia associated with very low density lipoprotein (VLDL) receptor (CHVR) is clinically characterized by severe developmental delay, hypotonia, global ataxia, flat feet, strabismus, and moderate to severe mental retardation^{8,9}. Epilepsy and short stature might occasionally be seen⁸. MRI discloses a symmetric cerebellar hypoplasia, mostly of its inferior segment, with variable brainstem and corpus callosum hypoplasia, and plain cortical gyrus^{8,9}. This form of non-progressive cerebellar ataxia was first reported as disequilibrium syndrome among North-Americans Hutterites⁸. CHVR is caused by mutation in the gene that encodes VLDL receptor (*VLDLR*)⁹. This transmembrane protein is part of reelin signaling pathway, which guides neuroblast migration in the developing cerebellum and cerebral cortex⁹.

ATAXIAS CAUSED BY DEFICIENCY OF MITOCHONDRIAL ENERGY GENERATION

Ataxias caused by deficiency of mitochondrial energy generation includes Friedreich ataxia, Ataxia with CoQ10 deficiency, Mitochondrial recessive ataxic syndrome (MIRAS) and Infantile-onset spinal cerebellar ataxia (IOSCA).

Friedreich Ataxia

Friedreich ataxia (FA) is the most common recessive ataxia worldwide, with an estimated prevalence in Caucasian population of 1:30,000 to 1:50,000¹⁰ and a carrier frequency of 1:85¹. Its onset is usually in the second decade of life, but can vary from 2 to 25 years of age. Clinical manifestations are characterized by a combination of sensory and cerebellar symptoms, and gait instability is usually the first recognized abnormality. Relentlessly progressive ataxia is characteristic, and after 10 to 15 years of onset, patients are usually wheelchair bound. Dysarthria is also an early and incapacitating symptom, leading to an almost incomprehensible speech. Vibratory and positional sense is affected, and Romberg sign is usually positive. Deep tendon reflexes are absent, but extensor plantar reflex (Babinski sign) is usually present. Abnormal eye movements and defective fixation are also observed. Cognitive function is preserved, but communication abilities can be affected. Systemic abnormalities as hypertrophic cardiomyopathy, cardiac conduction defects and diabetes can occur. As disease progresses, pes cavus and scoliosis are almost always present. Although there are significant variations in the onset and rate of disease progression, the mean age of death has been reported to be approximately 38 years, with a range as wide as 5 to 70 years. Death usually is secondary to progressive cardiomyopathy¹⁰.

Brain MRI in FA is normal; using the multigradient echo sequence it is sometimes possible to detect iron deposits in dentate nuclei of cerebellum. Spinal cord MRI can disclose mild atrophy of its cervical segment, which is explained by the large loss of primary sensory neurons in the dorsal root ganglia, early in the course of the disease. Nerve conduction studies characteristically show axonal sensory neuropathy¹⁰. Atypical forms of FA, as late onset or with maintained reflexes, have been proposed, but it is now clear that they are also caused by mutations in the same gene.

FA is caused by mutations in the *FRDA* gene, which encodes frataxin, a protein involved in mitochondrial iron regulation. Loss of mitochondrial iron-sulfur centers, impairment of mitochondrial respiratory chain, increased mitochondrial iron and increased oxidative damage are observed when frataxin is deficient. Almost all patients are homozygotes for a GAA expansion which occurs in intron 1 of *FRDA* gene. Normal individuals have up to 40 GAA repeats, and in patients this number can vary from 70 or 90 to over 1,700 repeats. Presence of biallelic expansion confirms diagnosis, independent of clinical phenotype^{10, 11}. Close to 2% of patients are compound heterozygotes, with a combination of a GAA expansion in one allele and a point mutation in the other¹.

Coenzyme Q10 (CoQ10), and its synthetic analog idebenone, vitamin E and, more recently the iron chelator deferiprone have been used for treating FA, with some promising but still very preliminary results^{12,13}. Deferiprone, an atypical iron chelator, may decrease accumulation of toxic iron in the mitochondria in patients, but the recommended dose and the efficiency of this treatment have not yet been determined¹².

Ataxia with Coenzyme Q10 Deficiency

Primary deficiency of coenzyme Q10 (CoQ10) is a genetically heterogeneous disorder, with a highly variable clinical spectrum, which includes multi-systemic manifestations as well as CNS compromise^{14,15,16}. Five clinical subtypes have been recognized: 1. Encephalomyopathic, with mitochondrial myopathy, recurrent myoglobinuria and CNS symptoms and signs; 2. Early infantile multi-systemic, with severe visceral and brain manifestations; 3. Leigh syndrome; 4. Pure myopathic; 5. Ataxic^{14,15,17}.

The ataxic subtype is the most common presentation of CoQ10 deficiency^{14,15}. It is characterized by progressive ataxia, cerebellar atrophy and reduced muscle CoQ10^{14,15}. Early symptoms might include developmental delay, hypotonia and frequent falls. Global, progressive ataxia, and dysarthria start before the adolescence¹⁷. Epileptic seizures, proximal or distal muscle weakness, dysphagia, ophthalmoparesis, nystagmus, peripheral axonal neuropathy, pyramidal signs and scoliosis might also be present^{14,15,17}. Mental retardation or cognitive decline is also sometimes seen^{14,17}. The adult onset form of ataxia and CoQ10 deficiency is usually associated with hypergonadotrophic hypogonadism¹⁴.

CoQ10 (also known as ubiquinone) is a lipophilic compound which is involved in electron transport from complex I and II to complex III of mitochondrial respiratory chain^{14,15,16,17}. CoQ10 deficiency impairs proton transfer across the internal mitochondrial membrane and consequently to a reduction in ATP production^{14,16}.

The main source of CoQ10 is endogenous synthesis, which involves a still-uncharacterized complex pathway. Four genes are known to be involved in CoQ10 biosynthesis: *PDSS1* e *PDSS2* (subunits 1 and 2 of prenyldiphosphate synthase), *COQ2* (OH-benzoate polyprenyltransferase) and *ADCK3*, which acts as a chaperone^{14,16}.

Diagnosis is based on reduced amount of CoQ10 in muscle, as plasma CoQ10 levels are usually normal^{14,15,17}. Muscle histopathology is essentially normal and brain MRI discloses global cerebellar atrophy^{14,17}. Treatment with oral CoQ10 should be adjusted

according to clinical results, with doses varying from 300 to 3000 mg/day^{14,17}. Treatment outcome is quite variable: in some patients disease stabilized while in others it progressed relentlessly. It is probable that treatment response is dependable of underlying biochemical defect as well as stage of disease^{14,15,17}.

Ataxia with mutation in polymerase gamma

Polymerase gamma (POLG) is a nuclear encoded gene, whose product is responsible for maintaining the integrity of mitochondrial DNA¹⁸. Mutations in POLG are associated with a variety of clinical phenotypes, which includes Alpers disease, parkinsonism, and external progressive ophthalmoplegia¹⁸. Two similar forms of autosomal recessive ataxias are associated with mutations in POLG: Mitochondrial Recessive Ataxic Syndrome (MIRAS) and Sensory Ataxia, Neuropathy, Dysarthria, and Ophthalmoplegia (SANDO)^{18,19}.

MIRAS is the most frequent recessive ataxia in Finland^{1,20}. Clinical manifestations, which start between 5 to 40 years of age, are characterized by cerebellar ataxia, nystagmus, dysarthria, ophthalmoplegia, tremor, cognitive decline, and myoclonus. Loss of vibratory and position perception is commonly seen^{19,20}. Epilepsy is a frequent manifestation in MIRAS, but not in SANDO, with both partial and generalized seizures, sometimes becoming refractory to antiepileptic drugs and evolving to status epilepticus^{18,19,20}. Brain MRI discloses cerebellar atrophy and T2 weighed hypersignal on thalamus, and dentate and inferior olivary nuclei^{19,20}. Nerve conduction studies also demonstrate axonal sensory neuropathy^{19,20}. Elevated protein might be detected in CSF^{19,20}. Muscle biopsy is not diagnostic, but Southern blotting analysis might detect multiple deletions in muscle mitochondrial DNA²⁰. Diagnosis is based on sequencing of the POLG gene, with two mutations (p.A467T and p.W748S) being responsible for most cases of this disorder in Caucasians^{19,20}. There is no clear genotype-phenotype in this condition.

Infantile-onset spinocerebellar ataxia

Infantile-onset spinocerebellar ataxia (IOSCA) is currently identified only in Finland and is characterized by acute or subacute cerebellar signs triggered by unspecific infection around the age of 1 year^{21,22}. Their clinical features are similar to MIRAS. Hypotonia, athetosis of hands and face, and ataxia with absent reflexes are the early symptoms of this disease. Later at pre-school age, ophthalmoplegia and neurosensorial deafness might be seen. Tactile, proprioceptive, and vibratory impairment, without pain or temperature compromise are detected after the first decade. Teenagers are usually wheelchair bound with severe distal muscular atrophy, pes cavus, mild to moderate cognitive impairment and optic atrophy without significant visual impairment. Refractory epilepsy and status epilepticus might contribute to rapid neurological deterioration and death. Further recognized abnormalities are autonomic dysfunction and, in females, primary hypogonadism^{21,22}.

There is no biochemical marker for IOSCA. Nerve conduction studies and nerve biopsy demonstrate a severe, mostly sensory, axonal neuropathy. Sensory ganglia are more severely affected than motoneurons^{21,23}. Neuroimaging studies at early stages of disease demonstrate reduced size of cerebellar hemispheres which progress to a more widespread olivopontocerebellar atrophy²³. Muscle biopsy is non-diagnostic but mitochondrial DNA depletion might be seen in this tissue. Pathological studies disclose spinal cord atrophy (more intense on the posterior funiculi), cerebellum and brainstem; there is also marked loss of myelinated fibers on peripheral nerve²¹.

IOSCA is caused by mutation in *C10ORF2* gene, which codes for twinkle, a specific mitochondrial DNA helicase, and one of its smaller isoforms, twinkly. Twinkle is important for maintenance and replication of mitochondrial DNA, and twinkly function is currently

unknown. The same founder mutation (p.Y508C) was detected in most Finnish patients with classical IOSCA. Mutations in *C10ORF2* might also be associated to different phenotypes, such as Alpers disease (early onset encephalopathy with untreatable epilepsy, mtDNA depletion and liver failure) and autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia²².

METABOLIC ATAXIAS

Metabolic ataxias are treatable disorders, and it is particularly important to make an early and accurate diagnosis in this group of ARA. Ataxia with vitamin E deficiency, abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia, Refsum disease and cerebrotendinous xanthomatosis will be discussed in this section.

Ataxia with vitamin E deficiency

Ataxia with vitamin E deficiency (AVED) is similar to Friedreich ataxia (FA). Age of onset usually varied from 4 to 20 years, with outliers ranging from 2 to 52 years^{24,25}. Clinical manifestations are characterized by progressive trunk and limbs ataxia, dysarthria, disturbance of positional and vibratory lower limbs senses, Babinski sign and abolished deep tendon reflexes. Scoliosis and pes cavus are commonly seen^{24,25,26}, yet retinopathy is less frequent^{25,26}. Dystonia (13%) and head titubation (28%) are more commonly seen in AVED than in FA^{24,26}. Cardiomyopathy and an acute cardiac event might be associated with premature death among AVED cases^{25,26}.

AVED is caused by mutations in the α -tocopherol transfer protein gene (*TTPA*), which codes a protein responsible for transferring α -tocopherol from chylomicrons to VLDL^{26,27}. *TTPA* dysfunction causes very low level of circulating α -tocopherol and tissue deficiency of this vitamin²⁷. Several different pathogenic mutations have been reported so far. Two mutations, associated with a severe phenotype, are particularly frequent in Europe, North

Africa and North America: c.744delA and c.486delT^{24,25}. On the other hand, the mutation p.H101G was only detected in Japanese families and is associated with later onset and pigmentary retinopathy²⁴. Age of onset, clinical manifestations and progression velocity are quite variable in AVED. It is usually stated that mutations causing profound TTPA protein depletion are responsible for a more severe phenotype and mutations leading to amino acid substitution are associated to a milder form of disease^{24,25,26}.

Diagnosis in a symptomatic individual is established with the determination of α -tocopherol (vitamin E) serum level, which is always below 2.5 $\mu\text{g/ml}$ (reference values: 5-15 $\mu\text{g/ml}$)^{24,25}. Brain MRI is usually normal, but mild cerebellar atrophy might also be seen^{1,26}. A pattern of axonal sensitive neuropathy is often observed at nerve conduction studies²⁴.

AVED treatment consists of vitamin E oral administration at a dose of 600 to 2,400 mg/day. Serum levels might be used as guidance for oral dose adjustment^{24,25,26}. Differential diagnosis of α -tocopherol primary deficiency includes intestinal fat mal-absorption and abetalipoproteinemia²⁶. As a rule, vitamin E serum levels should be checked in all patients with FA clinical phenotype without molecular confirmation for this condition.

Abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia (ABL), a multisystem disorder caused by a defect in lipoprotein metabolism, is characterized by acanthocytosis, atypical pigmentary retinopathy and spinocerebellar degeneration^{28,29}. In the first year of life, main manifestations are chronic diarrhea and failure to thrive. Neurological features, present after the first decade of life, include absent deep tendon reflexes, superficial and deep sensory abnormalities, weakness and global ataxia²⁹. As disease progresses, atypical pigmentary retinopathy characterized by small, irregularly distributed white spots, and night and color blindness is detected²⁹. Clinical

manifestations of ABL are secondary to deficient absorption of the lipid-soluble vitamins A, D, E, and K^{1,28}.

Apolipoprotein B (ApoB) is the main protein of both VLDL and LDL, and their assembly is dependent on microsomal triglyceride transfer protein (MTP)²⁸. Mutations in the gene coding for the large (88 kD) subunit of MTP is responsible for ABL and determine very low levels of LDL and VLDL cholesterol. Decreased levels of vitamins A, K, and E, anemia, very low sedimentation rate, increased prothrombin time and elevated creatine kinase are also observed. Deficient MTP can also lead to lipid infiltration of small bowel mucosa and hepatic steatosis^{28,29}. Nerve conduction velocity usually discloses sensory axonal peripheral neuropathy^{1,29}.

ABL treatment is done with supplementation of vitamin A (100 to 400 IU/Kg/day), vitamin E (2,400 to 14,400 IU/day), and vitamin K (5 mg/day)²⁹. It is also recommended a low fat diet combined with essential fatty acid supplementation^{28,29}. Coagulation tests are used to monitor vitamin K and serum levels of vitamin A and E to check supplementation adequacy for these vitamins^{28,29}.

Hypobetalipoproteinemia (HBL) is similar to ABL. It is caused by mutations in *APOB* gene, which encodes apolipoprotein B (ApoB)². *APOB* heterozygotes have lower levels of ApoB, VLDL- and LDL-cholesterol, while MTP heterozygotes have normal levels of these substances^{2,29,30}.

Refsum disease

Refsum disease (RD) is a peroxisomal disorder clinically characterized by pigmentary retinopathy, cerebellar ataxia, mixed motor-sensory neuropathy and elevated CSF protein^{31,32}. Its onset usually occurs before 20 years of age, with night blindness secondary to retinopathy, followed by progressive constriction of visual field and optic atrophy, cataracts, vitreous

opacities and nystagmus^{32,33}. Other common clinical manifestations are anosmia, cochlear deafness, ichthyosis, bone dysplasia and cardiac abnormalities^{31,32,33}. Psychiatric disorders are uncommon^{31,33}. If not adequately treated, RD can cause premature cardiac death^{31,32}.

Elevation of serum phytanic acid (> 200 µM/L; reference value < 30 µM/L) is very suggestive, but not specific of RD^{31,33}. Phytanic acid is a branched long chain fatty acid present on dairy products and red meat³³. It is a by-product of chlorophyll catabolism and is not endogenously synthesized^{31,32,33}. Diagnostic confirmation can be made measuring the activity of phytanoyl-CoA hydroxylase in fibroblasts or by molecular analysis of the responsible gene³¹.

RD is a genetically heterogeneous disorder. Most cases are caused by mutations in *PHYH* (encoding phytanoyl-CoA hydroxylase), a peroxisomal matrix enzyme which catalyses α -oxidation of branched chain fatty acids^{31,32,33}. Deficiency in *PEX7* (encoding peroxin-7), a protein involved in peroxisomal import of some enzymes, including phytanoyl-CoA hydroxylase, also results in this phenotype^{2,31}. *PEX7* mutations may also cause a severe peroxisomal biogenesis disorder known as rhizomelic chondrodysplasia punctata³².

Treatment is based on phytanic acid dietary restriction, combined, if necessary, with plasmapheresis. With reduction of phytanic acid serum levels, RD symptoms stabilize and there may be some improvement of ataxia and ichthyosis, albeit effects on pigmentary retinopathy are uncertain^{32,33}.

Cerebrotendinous xanthomatosis

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is a rare bile acid synthesis disorder³⁴. Its main clinical manifestations are juvenile cataracts, chronic diarrhea, and tendinous xanthomas^{34,35,36}. In the neonatal period, a potentially lethal cholestatic syndrome has been reported³⁴. After the second decade of life, progressive neurological deterioration may occur,

characterized by cognitive decline, psychiatric manifestations, cerebellar ataxia, progressive spastic paraplegia, dysphagia, and less frequently, seizures and peripheral neuropathy^{34,36,37}. Exceptionally, neurological manifestations are restricted to the spinal cord³⁵. There is a wide intra- and inter-familial clinical variability^{34,37}. Coronary heart disease without elevated cholesterol is an important cause of morbidity and mortality in adults^{34,35}.

CTX is caused by mutations in *CYP27A1* gene, which codes for sterol 27-hydroxylase, a protein expressed mostly in liver^{34,36}. This enzyme is essential for bile acids synthesis, including chenodeoxycholic acid³⁶. In the absence of sterol 27-hydroxylase, the substrate of this enzyme is converted to cholestanol by the action of 7 α -hydroxylase^{34,36}. Elevated serum cholestanol is the biochemical hallmark of CTX^{35,37}. Increased urinary excretion of bile alcohol glucuronides might also be present³⁷. This disorder can be treated by oral administration of chenodeoxycholic acid, which inhibits 7 α -hydroxylase and consequently cholestanol synthesis^{34,35,36,37}. Liver transplant is another therapeutic alternative³⁴. Cholestanol determination in asymptomatic siblings of CTX patients is recommended to improve clinical outcome^{34,37}.

Brain MRI most distinctive abnormalities are detected at T2-weighted and FLAIR sequences, which demonstrate bilateral, heterogeneous and hyperintense sign in dentate nuclei and adjacent cerebellar white matter (figure 2)^{35,36}. Other less characteristic abnormalities which might be detected are brain stem, cerebellar and cerebral atrophy and diffuse hyperintense cerebral white matter lesions^{35,36}. MR spectroscopy (MRS) of CTX patients discloses reduction of N-acetylaspartate and increase in lactate³⁶.

ATAXIAS WITH DNA REPAIR DEFECTS

This group has as a common pathogeny a defect in double or single strand DNA repair; besides ataxia, extrinsic ocular movements are frequently affected. Ataxia-

telangiectasia, ataxia telangiectasia-like, apraxia and oculomotor apraxia types 1, 2 and 3, and spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 1 belong to this group.

Ataxia-Telangiectasia

Ataxia-telangiectasia (AT) has an estimated frequency in the USA of 1/40,000 individuals³⁸ and it is predicted that 0.5% of UK population carries one mutation in *ATM* gene, which is responsible for AT³⁹. Progressive ataxia with onset before 3 years of age is the main clinical characteristic^{38,40}. Telangiectasias (figure 3), another hallmark of disease, are seen in at least 90% of affected individuals and their age onset ranges from 2 to 8 years; they are more easily seen in conjunctivas, ears, face and neck^{38,40,41}. A large range of ophthalmological abnormalities might also be detected, including: optokinetic nystamus (present in 81% of cases), gaze induced nystamus (seen in 29%), hypometric or delayed saccades (76%), delayed eye tracking (63%), strabismus (38%), and oculomotor apraxia (30%)⁴¹. Dysarthria, dysphagia, facial hypomimia, generalized hypotonia, peripheral neuropathy and movement disorder, as tremor or choreoathetosis, are seen after five years of age^{38,40,41}. Cognitive level is usually normal, even though severe dysarthria and incoordination might leave an impression of mental retardation. Independent gait is lost by the end of first decade^{38,40}. Immunodeficiency (mainly humoral) leading to chronic sinopulmonary infection and increased susceptibility to cancer are other important features in AT. Risk of lymphoproliferative disorders are dramatically increased in AT^{38,40}. Treating cancer in AT patients is particularly challenging, because of their increased radiosensitivity and adverse side effects to chemotherapy⁴⁰. Female carriers of one mutated copy of the gene have 3-4 fold increased risk of breast cancer when compared to general population³⁹.

ATM gene encodes for a ATM serine/threonine kinase, a large protein with 3,056 amino acids which is part of the phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3-K) complex, responsible

for DNA repair during the cell cycle, avoiding incorporation of deleterious mutations^{38,39}. *ATM* gene is very large, containing 66 exons, and its sequencing with current technology is still cumbersome, but feasible^{38,39}. Most patients are compound heterozygotes for *ATM* mutations and a large variety of sequence variants have been recognized, thus making interpretation of results difficult. Pathogenic mutations are usually nonsense mutations (85%), and missense mutations are responsible for 10% of detected pathogenic changes^{38,39,40}.

Some laboratory tests might help AT investigation: serum alpha-fetoprotein is elevated in more than 95% of cases and low levels of IgA, IgE and reduced T lymphocyte count, with normal or elevated B lymphocytes are usually detected. Karyotype might show translocation between chromosomes 7 and 14^{38,39,40} and radiosensitivity test might be used to demonstrate chromosomal breakage predisposition.

Brain MRI discloses, except in early stages of disease, cerebellar atrophy, which is initially more evident on the hemispheres and superior vermis and later becomes diffuse³⁸. CT-scan and plain radiography should be avoided because of increased X-ray sensitivity.

Ataxia-Telangiectasia like

Ataxia-telangiectasia like (ATL) is a very rare clinical condition which is characterized by slowly progressive ataxia with onset between 1 and 7 years of age, associated to oculomotor apraxia and dysarthria⁴². No ocular or facial telangiectasias are detected and cognition is preserved^{39,42,43}. Reflexes might be initially brisk and became reduced⁴². At advanced stages of disease, tongue and facial dyskinesia, choreoathetosis, and dystonia, suggesting basal ganglia compromise, might be seen^{42,43}. ATL is progressive up to the adolescence, when it stabilizes⁴³. There is no increased risk for infections or neoplasias, as is seen in AT, but occasionally microcephaly is present^{39,42}.

Brain MRI detects cerebellar atrophy, and laboratory tests are non-informative⁴³. Radiosensitivity test is usually present but in a lesser degree than in AT^{39,42,43}.

ATL is caused by mutation in *MRE11* gene, located in chromosome 11q21, near the *ATM* gene. Its product is part of the MRN complex, which recognizes DNA double strand breakage. Both missense and null mutations have been reported. Severity varies according to the type of molecular defect. Most of reported cases were original from Saudi Arabia^{39,42,43}.

Ataxia with oculomotor apraxia type 1

Ataxia with oculomotor apraxia type 1 (AOA1) is a condition characterized by involuntary movements (chorea and dystonia) and/or progressive global ataxia, with dysarthria associated with hands and head tremor. Onset can vary between 1 to 20 years of age and developmental delay might be seen before clinical symptoms became apparent. As disease progresses, movement disorder are attenuated and peripheral neuropathy signs, as distal atrophy, pes cavus, superficial and deep sensory impairment, hypo/arreflexia, become apparent. The most distinctive clinical signs in AOA1 are related to external eye movements: gaze-evoked nystagmus (found in all patients), oculomotor apraxia (seen in 86%), saccadic pursuit, hypometric saccades, fixation instability, and excessive blinking^{45,46,47}. In advanced stages, oculomotor apraxia might be masked by progressive external ophthalmoparesis, which starts with upward gaze paralysis⁴⁵. Optic atrophy and retinal exsudative lesions have been occasionally reported (Barbot, 2001; Le Ber, 2003). Variable cognitive impairment might be seen and mental retardation is not uncommon^{46,47}.

Laboratory findings include hypoalbuminemia and hypercholesterolemia^{46,47}. Elevated creatine kinase is occasionally detected⁴⁷. Nerve conduction velocity studies disclose sensory-motor axonal neuropathy. MRI reveals marked cerebellar atrophy, mild brainstem atrophy

and, in advanced cases, cortical atrophy^{45,46,47}. Loss of myelinated fibers with maintenance of amyelinic ones is seen at sural nerve^{45,47}.

AOA1 is caused by mutation in *APTX* gene, which encodes aprataxin, a nuclear protein involved in single-strand DNA repair, acting in the same pathway of the ATM protein^{39,46}. Several mutations have been reported so far, most of them in exons 5, 6, and 7 of *APTX* gene⁴⁷. This condition was originally reported in Japan (where it is the most common cause of ARA) but is found worldwide. In Portugal, AOA1 is the second most common cause of ARA⁴⁶.

Ataxia with oculomotor apraxia type 2

Ataxia with oculomotor apraxia type 2 (AOA2) is characterized by global progressive ataxia with onset usually between 8 and 25 years of age^{48,49}, dysarthria, axonal motor sensory neuropathy, and oculomotor apraxia, which is seen in less than 50% of cases^{48,49,50}. Saccadic pursuit is seen in all patients, gaze evoked nystagmus in 89%, and bilateral limited abduction of the eyes with strabismus in 61% of the patients⁴⁸. Dystonia, head and postural tremor, chorea, dysphagia, pes cavus, and scoliosis are occasionally seen. Cognitive function is usually preserved, but executive dysfunction is sometimes observed^{48,49,50}. Premature ovarian failure was also reported in some patients⁴⁸. Progression is slow, and most patients are wheelchair bound 10 years after its onset^{48,49}.

Serum alpha-fetoprotein is mildly to moderately elevated in all patients with AOA2^{39,48,49,50}. Increased serum creatine kinase, cholesterol, and immunoglobulin IgG and IgA, and reduced serum albumin are inconstantly seen^{48,50}. Brain MRI discloses diffuse cerebellar atrophy, more intense in the vermis, occasionally associated with pontine atrophy⁵⁰. Nerve conduction studies detect sensory-motor axonal neuropathy and nerve biopsy demonstrates that large myelinated fibers are more severely affected than thin ones^{48,50}.

AOA2 is caused by mutation in *SETX* gene (encoding senataxin), a protein with DNA and RNA helicase activity and which is involved in RNA processing and DNA repair^{39,49,50}. Amyotrophic Lateral Sclerosis type 4 (ALS4), is caused by dominant mutations in senataxin⁵⁰.

Ataxia with oculomotor apraxia type 3

Ataxia with oculomotor apraxia type 3 (AOA3) is a recently described ARA with a phenotype similar to ataxia-telangiectasia, but with onset after 8 years of age. Reported clinical features are ataxic gait, dysarthria, oculomotor apraxia and cerebral atrophy. No telangiectasia, biochemical abnormalities, or nerve conduction impairment was detected. Other forms of ataxia with oculomotor apraxia were excluded. Studies performed in fibroblasts demonstrated a defect in repairing DNA, making these cells sensitive to agents that cause single strand breaks in DNA. Nevertheless, locus for AOA3 remains elusive⁵¹.

Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 1

Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 1 (SCAN1) is a rare disorder recognized in 2002 in a large consanguineous family of Saudi Arabia⁵². Age of onset is around 14 years, characterized by moderate ataxia, dysarthria, muscular weakness, distal atrophy, pes cavus and reduction of vibratory and postural sense. Epilepsy may occur, but there is no cognitive decline or oculomotor abnormality. Nerve conduction studies disclose motor-sensory axonal neuropathy and biochemical tests are non diagnostic, but low serum albumin and elevated cholesterol are occasionally seen⁵². Mild cerebellar and cerebral atrophy might be present on MRI studies. SCAN1 is caused by mutation in *TDP1* gene, which codes for tyrosyl DNA phosphodiesterase 1 (TDP1), a protein involved in single strand DNA

repair^{39,52,53}. SCAN1 is an additional example of nervous system vulnerability to impaired DNA repair, as occurs in AOA1, AOA2 and AT^{52,53}.

DEGENERATIVE ATAXIAS

Degenerative ataxias have as a common feature the compromise of a protein that acts as a chaperone, helping protein folding. Two conditions belong to this group: autosomal recessive ataxia of Charlevoix-Saguenay and Marinesco-Sjögren syndrome.

Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay

Spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (SACS) was first reported in Charlevoix and Saguenay region of northeast Quebec province, Canada^{1,54}. In this area, its incidence was estimated in 1/1,932 newborns, and 1 in every 22 of its inhabitants are supposed to be carrier of the mutation responsible for SACS^{2,55}. This condition has now been reported worldwide, but the largest series remains from Canada^{1,54,55,56}.

Clinically, SACS is characterized by delay in acquiring independent walk, frequent falls and gait instability⁵⁵. Disease progression is slow and ataxic gait; dysarthria and spastic paraplegia are the major manifestations in the first two decades. Later, lower limb peripheral neuropathy can also be detected. As disease evolves, pyramidal signs can be masked by progression of peripheral neuropathy, with the exception of the Babinski sign, which is usually present even in later stages of disease. Distal atrophy, pes cavus, and hammer toes are commonly seen as disease advances^{54,55,56}. In some patients, fundoscopy discloses hypermyelination of fibers radiating from optic disk and embedding the retinal vessels, a very peculiar finding. Horizontal nystagmus, saccadic alteration of smooth ocular pursuit and miccional urgency might be present^{54,55}. Mild mental retardation and cognitive decline were occasionally reported⁵⁴. Patients usually become wheelchair bound after the 3rd or 4th

decades of life and life expectancy is reduced as they become bedridden. During pregnancy, disease progression is apparently accelerated in affected women⁵⁵.

Nerve conduction velocity studies usually disclose an axonal neuropathy with mild demyelination, sensory fibers are more severely affected than motor fibers. The most consistent neuroimaging finding is cerebellar vermis atrophy, mostly from its superior portion^{54,55,56}. Cervical and thoracic spinal cord thinning are occasionally reported⁵⁵.

At an early stage, SACS can be misdiagnosed as cerebral palsy⁵⁵. Diagnosis is based on clinical manifestations and confirmed by mutation analysis of *SACS* gene located on 13q11^{54,56}. Putative role of its product, saccin, is to help protein folding, acting as a chaperone⁵⁶. How saccin deficiency causes neurodegeneration it is not known, but it has been reported to interact with Ataxin-1, the cause of Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia type 1⁵⁶.

Marinesco-Sjögren syndrome

Marinesco-Sjögren syndrome (MSS) is a rare, multisystem disorder, characterized by congenital or early-onset cataracts, developmental delay, cerebellar ataxia and mild to severe mental retardation. Microcephaly, nystagmus, short stature, scoliosis, hypogonadotropic hypogonadism and myopathy are common additional features^{57,58}. Peripheral neuropathy, deafness, optic atrophy, strabismus, spasticity and seizures might be present⁵⁷. Disease progression is slow and long survival can be expected².

Brain MRI usually discloses cerebellar atrophy or hypoplasia. Additional uncommon findings are cortical atrophy and leucoencephalopathy. Serum creatine kinase is usually elevated and muscle biopsy show chronic myopathy with rimmed subsarcolemmal vacuoles^{57,58}.

MSS is caused by mutations in *SIL1* gene (encoding a nucleotide exchange factor for heat-shock protein 70 family member HSPA5). Heat-shock protein 70 family members are the highly conserved molecular chaperones that assist in stabilization and folding of newly synthesized polypeptides. Decrease of *SIL1* gene product leads to a reduction of protein synthesis in endoplasmic reticulum^{58,59}.

CONCLUSION

Differential diagnosis of ARA is a difficult task, as there is a clear overlap of clinical manifestations among several previously discussed conditions. Table 3 presents the main characteristics of each these disorders and Figure 4 is a proposed algorithm to help investigation of this group of diseases. Nevertheless, we should be aware that ataxia might be a symptom in many other progressive disorders, affecting primarily white matter (e.g., metachromatic leukodystrophy, leukoencephalopathy with vanishing white matter, Paelizeus-Merzbacher disease, X-linked adrenoleukodystrophy), neurons (e.g. neuronal lipofuscinosis ceroid, juvenile Tay-Sachs disease), or leading to a more widespread brain malformation or systemic manifestations, as it happens in pontocerebellar hypoplasia and congenital disorders of glycosilation (CDG). Non progressive cerebellar symptoms are also prominent in ataxic cerebral palsy, an important differential diagnosis for early-onset ARA. It is also important to remind that all spinocerebellar ataxias (SCAs) inherited as a dominant trait are out of the scope of this review.

Currently, neuroimaging studies, especially brain MRI, are particularly important in ARA work-up and to help detection of cerebellar malformations and atrophy. Normal MRI is expected in some disorders, as FA and AVED. Nerve conduction velocity studies and, in some cases, electromyography are useful for evaluation of some patients, even in the absence of clinical signs of peripheral neuropathy or myopathy. Elevation of serum alpha-fetoprotein

is characteristic of AT and AOA2. More specific biochemical tests, as determination of vitamin E and phytanic acid should not be neglected, once they can help the diagnosis of some treatable forms of ARA. Determination of serum cholestanol and muscle CoQ10 are performed in a few specialized centers around the world but both CTX and ataxia with CoQ deficiency are potentially treatable.

Molecular analysis access is limited, but it is feasible for diseases as FA and, in lesser degree, AOA1 and AOA2. Many patients with putative ARA remain undiagnosed, and is expected that new forms of ARA will be recognized in the near future. The number of recessive ataxias is already high, and we will probably keep counting new arrivals for the forthcoming years.

References:

1. Fogel BL and Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245 - 257
2. Palau F and Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J of Rare Diseases* 2006; 1: 47
3. Bomar JM, Benke PJ, Slattery EL, et al. Mutations in a novel gene encoding a CRAL-TRIO domain cause human Cayman ataxia and ataxia/dystonia in the jittery mouse. *Nature Genet* 2003; 35: 264 - 269
4. Hayakawa Y, Itoh M, Yamada A, Mitsuda T, Nakagawa T. Expression and localization of Cayman ataxia-related protein, Caytaxin, is regulated in a developmental- and spatial-dependent manner. *Brain Research* 2007; 1129: 100 – 109
5. Parisi MA, Doherty D, Chance PF and Glass IA. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM213300). *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 511 - 521

6. Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 1 - 23
7. Zaki MS, Abdel-Aleem A, Abdel-Salam G, et al. The molar tooth sign. A new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. *Neurology* 2008; 70: 556 - 565
8. Glass HC, Boycott KM, Adams C, et al. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia in the Hutterite population. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 691 - 695
9. Türkmen S, Hoffmann K, Demirhan O, Aruoba D, Humphrey N, Mundlos S. Cerebellar hypoplasia, with quadrupedal locomotion, caused by mutations in the very low-density lipoprotein receptor gene. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 1070 – 1074
10. Pandolfo M. Friedreich Ataxia. *Arch Neurol* 2008; 65: 1296 – 1303
11. Hebert MD, Whittom AA. Gene-based approaches toward Friedreich ataxia therapeutics. *Cell mol Life Sci* 2007; 64: 3034 – 3043
12. Gonçalves S, Paupe V, Dassa EP and Rustin P. Deferiprone targets aconitase: Implication for Friedreich`s ataxia. *BMC Neurology* 2008; 8: 1 - 4
13. Cooper JM, Korlipara LVP, Korlipara PE, Hart PE, Bradley JL and Schapira AHV. Coenzyme Q10 and vitamin E in Friedreich`s ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *European Journal of Neurology* 2008; 15: 1371 – 1379
14. Montero R, Pineda M, Aracil A, et al. Clinical, biochemical and molecular aspects of cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Cerebellum* 2007; 6:118 - 122
15. Rötig A, Mollet J, Rio M, Munnich A. Infantile and pediatric quinine deficiency diseases. *Mitochondrion* 2007; 7S: S112 - 121

16. Quinzii CM, López LC, Naini A, DiMauro S, Hirano M. Human CoQ10 deficiencies. *BioFactors* 2008; 32: 113 - 118
17. Musumeci O, Naini A, Slonim AE, et al. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2000; 56: 849 – 855
18. Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang L-Y, et al. Sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis caused by POLG mutations. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 626 – 632
19. Van Goethem G, Luoma P, Rantamäki M, et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. *Neurology* 2004; 63: 1251 – 1257
20. Winterhun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase γ mutations. *Neurology* 2005; 64: 1204 - 1208.
21. Lönnqvist T, Paetau A, Nikali K, von Boguslawski K, Pihko H. Infantile onset spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (IOSCA): neuropathological features. *J Neurol Sci* 1998; 161: 57 - 65
22. Nikali K, Suomalainen A, Saharien J, et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (20): 2981 - 2990
23. Koskinen T, Valanne L, Ketonen LM, Pihko H. Infantile-Onset Spinocerebellar Ataxia: MR and CT Findings. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1427 – 1433
24. Cavalier 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 – 310

25. Marzouki N, Benomar A, Yahyaoui M, et al. Vitamin E deficiency ataxia with (744del A) mutation on α -TTP gene: genetic and clinical peculiarities in Moroccan patients. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 21 – 28
26. Mariotti C, Gellera C, Rimoldi 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 – 137
27. Arita M, Sato Y, Miyata A, et al. Human α -tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1995; 306: 437 – 443
28. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma ME, Wetterau JR. The Role of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 663 - 697
29. Di Leo E, Magnolo L, Bertolotti M, et al. Variable phenotype expression of homozygous familial hypobetalipoproteinemia due to novel APOB gene mutations. *Clin Genet* 2008; 74: 267 - 273
30. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 19
31. Wanders RJA, Jansen GA, Skjeldal OH. Refsum Disease, Peroxisomes and Phytanic Acid Oxidation: A Review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60 (11): 1021 - 1031
32. Jansen GA, Waterham HR, Wanders RJA. Molecular Basis of Refsum Disease: Sequence Variations in Phytanoyl-CoA Hydroxylase (PHYH) and the PTS2 Receptor (PEX7). *Hum Mutat* 2004; 23: 209 – 218
33. Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ, Feher MD, Gibberd FB. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid α -oxidation. *J Neurochem* 2002; 80: 727 - 735

34. Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. *J Child Neurol* 2003; 18: 633 - 638
35. Barkhof F, Verrips A, Wesseling P, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: The Spectrum of Imaging Findings and the Correlation with Neuropathologic Findings. *Neuroradiology* 2000; 217 (3): 869 - 876
36. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* 2006; 27: 143 - 149
37. Berginer VM, Gross B, Morad K, et al. Chronic Diarrhea and Juvenile Cataracts: Think Cerebrotendinous Xanthomatosis and Treat. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 143 - 147
38. Chun HH and Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair* 2004; 3: 1187 - 1196
39. Taylor AMR and Byrd PJ. Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1009 - 1015
40. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10: 173 - 182
41. Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX. Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 891 - 896
42. Fernet M, Gribaa M, Salih MAM, Seidahmed MZ, Hall J, Koenig M. Identification and functional consequences of a novel MRE11 mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (2): 307 - 318
43. Delia D, Piane M, Buscemi G, et al. MRE11 mutations and impaired ATM-dependent responses in an Italian family with ataxia-telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2155 -2163

44. Taylor AMR, Groom A, Byrd PJ. Ataxia-telangiectasia-like disorder (ATLD) – its clinical presentation and molecular basis. *DNA Repair* 2004; 3: 1219 – 1225
45. Barbot C, Coutinho P, Chorão R, et al. Recessive ataxia with ocular apraxia. Review of 22 portuguese patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 201 - 205
46. Le Ber I, Moreira M-C, Rivaud-Péchox S, et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003; 126: 2761 - 2772
47. Ferrarini M, Squintani G, Cavallaro T, Ferrari S, Rizzuto N, Fabrizi GM. A novel mutation of aprataxin associated with ataxia ocular apraxia type 1: Phenotypical and genotypical characterization. *J Neurol Sci* 2007; 260: 219 – 224
48. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Péchox S, et al. Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain* 2004; 127: 759 - 767
49. 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
50. Duquette A, Roddier K, McNabb-Baltar J, et al. Mutations in senataxin responsible for Quebec cluster of ataxia with neuropathy. *Ann Neurol* 2005; 57: 408 – 414
51. Gueven N, Chen P, Nakamura J, Becherel OJ, Kijas AW, Grattan-Smith P, Lavin MF. A subgroup of spinocerebellar ataxias defective in DNA damage responses. *Neuroscience* 2007; 145: 1418 - 1425
52. Takashima H, Boerkoel CF, John J, et al. Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet* 2002; 32: 267 - 272
53. El-Khamisy SF & Caldecott KW. TDP1-dependent DNA single-strand break repair and neurodegeneration. *Mutagenesis* 2006; 21: 219-24

54. Gücüyener K, Özgül K, Paternotte C, et al. Autosomal Recessive Spastic of Charlevoix-Saguenay in Two Unrelated Turkish Families. *Neuropediatrics* 2001; 32: 142 - 146
55. Bouchard J-P, Richter A, Mathieu J, et al. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 474 - 479
56. Ouyang Y, Segers K, Bouquiaux O, et al. Novel SACS mutation in a Belgian family with saccin-related ataxia. *J Neurol Sci* 2008; 264: 73 - 76
57. Lagier-Tourenne C, Tranebjaerg L, Chaigne D, et al. Homozygosity mapping of Marinesco-Sjögren syndrome to 5q31. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 770 - 778
58. Senderek J, Krieger M, Stendel C, et al. Mutations in *SIL1* cause Marinesco-Sjögren syndrome, a cerebellar ataxia with cataract and myopathy. *Nat Genet* 2005; 37 (12): 1312 - 1314
59. Anttonen A-K, Mahjneh I, Hämäläinen RH, et al. The gene disrupted in Marinesco-Sjögren syndrome encodes *SIL1*, an HSPA5 cochaperone. *Nat Genet* 2005; 37: 1309 - 1311

FIGURES:

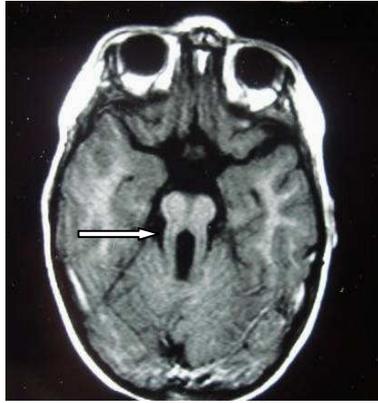


Figure 1: Molar tooth sign (arrow) in axial MRI images, for a patient with Joubert syndrome

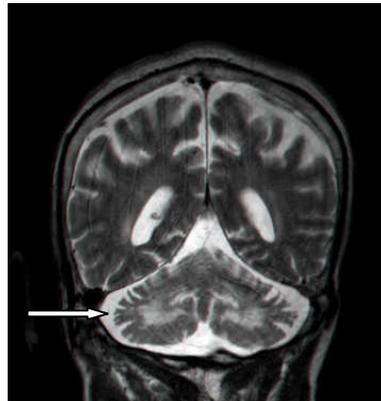


Figure 2: Cerebellar atrophy and hyperintense sign in dentate nuclei and adjacent cerebellar white matter on T2-weight MRI images (arrow), for a patient with cerebrotendinous xanthomatosis



Figure 3: Ocular telangiectasia for a patient with ataxia telangiectasia patient

TABLES

Table 2: Joubert syndrome identified *loci*, genes and their products

Locus	Location	Gene	Protein
JBTS1	9q34.3	Not known	Not known
JBTS2	11p12-q13.3	Not known	Not known
JBTS3	6q23.3	<i>AH11</i>	Jouberin
JBTS4	2q13	<i>NPHP1</i>	Nephrocystin-1
JBTS5	12q21.34	<i>CEP290</i> (<i>NPHP6</i>)	Nephrocystin-6
JBTS6	8q21.1-q22.1	<i>TMEM67</i>	Meckelin
JBTS7	16q12.2	<i>RPGRIPL</i>	Protein phantom

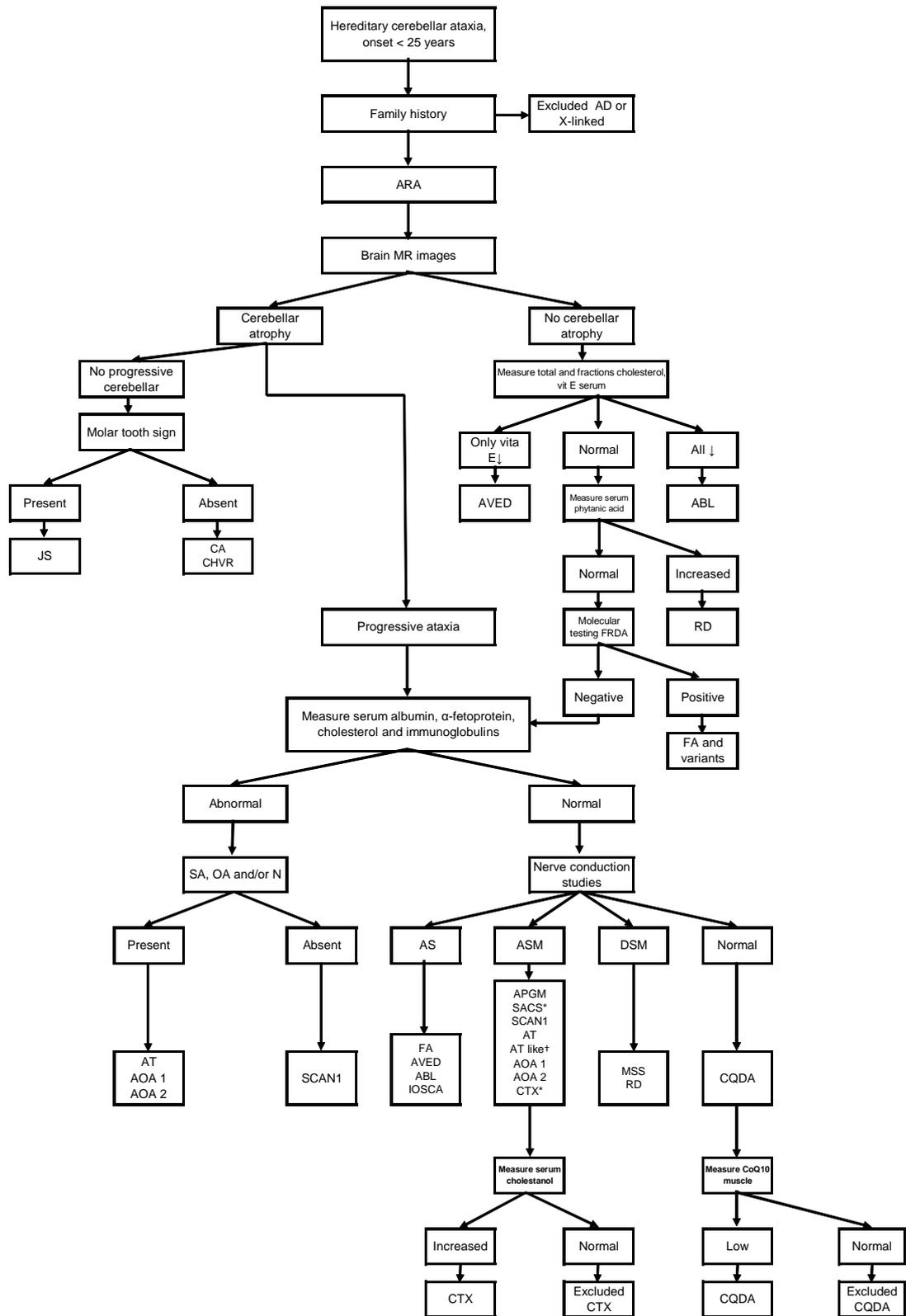


Figure 4: Algorithm for diagnostic of the mains autosomal recessive ataxias.

* Spastic legs. ABL: Abetalipoproteinemia; ACQD: ataxia with Coenzyme Q10 deficiency; AD: autosomal dominant; ADVE: ataxia with vitamin E deficiency; AOA1: Ataxia with oculomotor apraxia type 1; AOA2: Ataxia with oculomotor apraxia type 2; APMG: ataxia with mutation in polymerase gamma; ARA: autosomal recessive ataxia; AS: axonal sensory neuropathy; ASM: axonal sensorimotor neuropathy; AT: ataxia-telangiectasia; ATlike: ataxia telangiectasia like disorder; CA: Cayman ataxia; CHVR: Cerebellar hypoplasia associated to VLDL receptor; CTX: cerebrotendinous xanthomatosis; DSM: demyelinating sensorimotor neuropathy; FA: Friedreich ataxia; IOSCA: Infantile onset spinocerebellar ataxia; JS: Joubert syndrome; MSS: Marinesco Sjögren syndrome; N: nystagmus; OA: oculomotor apraxia; RD: Refsum disease; SA: saccades abnormalities; SACS: Spastic ataxia of Charlevoix Saguenay; SCAN1: Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 1

Table 1: Classification and molecular aspects of the autosomal recessive ataxias

	Gene (Locus)	Protein	Protein function
Congenital			
Cayman ataxia	<i>ATCAY</i> (19p13.3)	Caytaxin	Synapse between granulates and Purkinje cells (?)
Joubert syndrome	<i>AHI1</i> (16q23.3) <i>NPHP1</i> (2q13) <i>CEP290</i> (12q21.34) <i>TMEM67</i> (8q21.1-q22.1) <i>RPGRIPL1</i> (16q12.2)	Joubertin Nefrocistin-1 Nefrocistin-6 Meckelin Protein Phantom	Cerebellar estruturation; cilia estruturation and functions
Cerebellar hypoplasia associated VLDL receptor	<i>VLDLR</i> (9p24.2-3)	VLDL Receptor	Signalling neuroblast migartion
Mitochondrial			
Friedreich ataxia	<i>FRDA</i> (9q13)	Frataxin	Mitochondrial iron metabollism
Coenzyme Q10 deficiency with cerebellar ataxia	<i>PDSS1</i> (10p12.1) and <i>PDSS2</i> (6q21) <i>COQ2</i> (4q21-q22) <i>ADCK3(CABC1)</i> (1q42.2)	Prenyldiphosphate synthase subunit 1 e 2 OH-benzoate polyiprenyl transferase ADCK3 (Mitochondrial protein)	Coenzyme Q10 biosynthesis Coenzyme Q10 biosynthesis Coenzyme Q10 biosynthesis
Ataxia with mutation in polymerase gamma	<i>POLG</i> (15q22-26)	DNA polymerase γ	Mitochondrial DNA maintenance
Infantile onset spinocerebellar ataxia	<i>C10orf2</i> (10q24)	Twinkle	Mitochondrial DNA repair and maintenance
Metabolic			
Ataxia with vitamin E deficiency	<i>α-TTP</i> (8q13.1-13.3)	α -tocopherol transfer protein	α -tocopherol incorporation in VLDL
Abetalipoproteinemia	<i>MTP</i> (4q22-24)	Microsomal trygliceride transfer protein	Lipoprotein metabolism
Refsum disease	<i>PHYH</i> (10pter-11.2) <i>PEX7</i> (6q21-22.2)	Phytanoyl-CoA hydroxylase Peroxisomal biogenesis factor-7	Fatty acid α -oxidation Peroxisomal protein importation
Cerebrotendinous xanthomatosis	<i>CYP27</i> (2q33-ter)	Sterol 27-hydroxylase	Bile acid synthesis
DNA repair defects			
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i> (11q22.3)	Ataxia telangiectasia mutated	DNA double-strand break repair
Ataxia-telangiectasia-like disorder	<i>MRE11A</i> (11q21)	Meiotic recombination 11	DNA double strand break repair
Ataxia with oculomotor apraxia type 1	<i>APTX</i> (9p13)	Aprataxin	DNA single strand break repair
Ataxia with oculomotor apraxia type 2	<i>SETX</i> (9q34)	Senataxin	DNA and RNA repair
Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy	<i>TDP1</i> (14q31-32)	Tyrosyl DNA phosphodiesterase I	DNA repair
Degenerative			
Spastic ataxia of Charlevoix Saguenay	<i>SACS</i> (13q11)	Sacsin	Chaperone-mediated protein foling
Marinesco-Sjögren syndrome	<i>SIL1</i> (5q31)	BiP associated protein	Stabilization and folding of newly synthesized polypeptides

Legend: (?) possibly.

Table 3: Clinical characterization and diagnostic exams of the autosomal recessive ataxias

	CA	JS	CHVR	FA	ADCQ	APGM	IOSCA	AVED	ABL	RD	CTX	AT	AT like	AOA1	AOA2	SCAN1	SACS	MSS
Age at onset[†]	<1	<1	<1	>5	<20	>5	<2	2 - 52	<20	<20	1 - 36	<5	1 - 7	<20	8 - 22	13 - 15	1 - 10	<20
Psychomotor delay	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
Hypotonia	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
Head titubation	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Ocular alterations	N	N,OA, OS RP,VD	S	N,GI	VD, N OS, O	N,O, OS	VD,O	RP, VD	N,RP	RP,N, VD	C	N,OA, OS,S	N,O A, S	N,OA, O,GI, SO	N,OA, SO,S	-	N,SO	N,S, C
Sensory neuropathy	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Distal weakness	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Deep tendon reflexes	NL	NL	NL or ↑	↓	↓, NL or ↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓ or ↑	↓	↓ or ↑	↓	↓	↓	↑	↓
Spasticity	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Babinski sign	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-
Pes cavus	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-
Extrapyramidal signs	-	-	-	-	-	T,M	Ch	T,D	-	-	M,D	T,D, Ch	D,Ch	T,D, Ch	T,M, D,Ch	-	-	-
Psychiatric problems	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Cognitive impairment	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+
Epilepsy	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
Hearing loss	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Cardiomyopathy	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Diabetes	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Radiosensitivity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Skeletal deformities	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+
Renal failure	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver Alterations	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Nerve conduction studies	NL	NL	NL	AS	NL	ASM	AS	AS	AS	DSM	ASM	ASM	ASM	ASM	ASM	ASM	ASM	DSM
MRI brain	Ca	Ca	Ca	NL	Ca	Ca, WM	Ca	NL	NL	NL	Ca, WM	Ca	Ca	Ca	Ca	Ca	Ca	Ca, WM
MRI spinal cord atrophy	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Laboratorial exams	-	-	-	-	coeQ↓ muscle	-	-	vitE↓	lipo↓ vitE↓	phytan acid ↑	choles tanol↑	Ig↓ α-feto↑	-	alb↓ choles terol↑	α-eto↑, choles terol↑	alb↓ choles terol↑	-	CPK↑
Treatment	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-

Legend: - =absent or uncommon; + =may be present; ↑ =increased; ↓ =reduced or absent; † =most frequently onset age; ABL: Abetalipoproteinemia; ACQD: Ataxia with Coenzyme Q10 deficiency; AOA1: Ataxia with oculomotor apraxia type1; AOA2: Ataxia with oculomotor apraxia type2; APMG: Ataxia with mutation in polymerase gamma; AS: Axonal sensory neuropathy; ASM: Axonal sensorimotor neuropathy; AT: Ataxia telangiectasia; ATlike: Ataxia telangiectasia like disorder; AVED: Ataxia with vitamin E deficiency; C: Cataracts; Ca: Cerebellar atrophy; CA: Cayman ataxia; Ch: Chorea or choreoathetosis; CHVR: Cerebellar hypoplasia associated to VLDL receptor; CTX: Cerebrotendinous xanthomatosis; D: Dystonia; DSM: Demyelinating sensorimotor neuropathy; FA: Friedreich ataxia; GI: Gaze fixation instability; IOSCA: Infantile onset spinocerebellar ataxia; JS: Joubert syndrome; M: Myoclonus; MSS: Marinesco Sjögren syndrome; N: Nystagmus; NL: Normal; O: Ophthalmoplegia; AO: Oculomotor apraxia; OS: Ocular saccadic impairment; RD: Refsum disease; RP: Retinitis pigmentosa; S: Strabismus; SACS: Spastic ataxia of Charlevoix Saguenay; SCAN1: Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type1; T: Tremor; VD: Visual deficiency; WM: White matter changes