

ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 2: HISTÓRIA, GENEALOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM UMA FAMÍLIA BRASILEIRA

SPINOCEREBELAR ATAXIA TYPE 2: HISTORY, GENEALOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS IN A BRAZILIAN FAMILY

TAMIRIS MÜLLER MAFRA^{1*}, RAFAEL DE SOUZA ANDRADE², MARISE COUTINHO BELTRÃO³

1. Médica graduada pela Universidade Federal de Rondônia, 2014. Médica Residente de Clínica Médica do Centro de Ciências Médicas, Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB), biênio 2015/2016; João Pessoa-PB, Brasil; 2. Médico graduado pela Universidade Federal da Paraíba, 2010. Residência Médica em Neurologia pelo Hospital de Base de São José do Rio Preto-SP, 2015. Título de especialista em Neurologia pela Academia Brasileira de Neurologia, 2015. Médico Neurologista do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). João Pessoa- PB, Brasil; 3. Interna do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa-PB, Brasil.

* Rua Walfredo Melo, 11, Castelo Branco 3, João Pessoa, Paraíba, Brasil. CEP 58050-650 tamirismm@hotmail.com

Recebido em 15/01/2017. Aceito para publicação em 20/03/2017

RESUMO

Objetivo: Avaliar uma família brasileira portadora de ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2) com o objetivo de estabelecer sua história, genealogia e manifestações clínicas, comparando assim com outros trabalhos realizados na área. **Métodos:** A história e genealogia desta família foram investigadas através de questionários autoaplicáveis, os quais foram disponibilizados em plataforma digital (Google formulários). A prevalência da doença foi calculada pela fórmula estatística, dividindo o número de acometidos pela SCA dentro dessa família, pelo total dos familiares do estudo; e a média de idade de acometimento dentro da família foi calculada através de média ponderada. **Resultados:** A amostra final contou com 27 indivíduos, sendo um total de 16 do sexo masculino (representando 59,3%) e 11 do sexo feminino (40,7%). A idade variou de 23 a 65 anos, com 51,8% estando entre 18 a 35 anos e 48,2% entre 35 a 65 anos. Em relação à prevalência da SCA 2, 10 indivíduos (37%) declararam ser portadores e 17 indivíduos (63%) declararam não serem portadores. A média de idade de apresentação da ataxia foi de 34 anos, tendo desequilíbrio e dificuldade para caminhar como as principais manifestações iniciais da doença. Também foi possível confirmar a presença de antecipação genética dentro da nossa amostra. Tal fato se dá principalmente na transmissão de pais para filhos (sexo masculino para sexo masculino) e provoca, nas últimas gerações, uma enfermidade de manifestação mais precoce e evolução mais grave. **Conclusões:** Com este estudo pode-se perceber que história da SCA2 dentro desta família, sua genealogia e manifestações clínicas se desenrolaram em acordo com a literatura revisada, inclusive no concernente a antecipação genética. Por fim, destacamos que apesar de restrito a uma família brasileira, estudos na área de doenças neurodegenerativas são extremamente importantes, especialmente as de caráter genético, posto que os estudos nesta área são relativamente recentes e demandam descobertas.

PALAVRAS-CHAVES: Doenças neurodegenerativas (C10.574); Transtornos motores (F03.608); Ataxia (C10.597.350.090); Ataxia espinocerebelar (C10.228.140.252.190.530); Ataxina-2 (D12.776.157.725.452.125).

ABSTRACT

Objective: To evaluate a Brazilian family with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in order to establish its history, genealogy and clinical manifestations, comparing it with other studies performed in the area. **Methods:** The history and genealogy of this family were investigated with a self-administered questionnaire, which were available on digital platform (Google forms). The prevalence of the disease was calculated by the statistical formula, dividing the number of SCA2 patients in the family, by the total family members of the study and the average age of affection in the family was calculated by using weighted average. **Results:** The final sample consisted of 27 individuals with a total of 16 males (representing 59.3%) and 11 females (40.7%). Age ranged from 23 to 65 years, with 51.8% being between 18 and 35 years old and 48.2% between 35 and 65 years. Regarding the prevalence of ACS 2, ten individuals (37%) reported being carriers and 17 individuals (63%) reported not to be carriers. The mean ataxia age was 34 years, with imbalance and walking difficulty as the main manifestations of the disease. It was also possible to confirm the presence of genetic anticipation in our sample. This fact occurs essentially in the transmission from male parent to the children and causes in the last generations a disease of earlier manifestation and more serious evolution. **Conclusions:** With this study we can see that the history of SCA2 within this family, its genealogy and clinical manifestations were in agreement with the revised literature, including the presence of genetic anticipation. Finally, we highlight that although restricted to a Brazilian family, studies in the area of neurodegenerative diseases are extremely important, especially those with genetic transmission, since it is still a new area and with many discoveries to be made.

KEYWORDS: Neurodegenerative diseases (C10.574); Motor disorders (F03.608); Ataxia (C10.597.350.090); Spinocerebellar ataxia (C10.228.140.252.190.530); Ataxin-2 (D12.776.157.725.452.125).

1. INTRODUÇÃO

O termo ataxia per si não define uma enfermidade específica nem um diagnóstico determinado, senão um sintoma resultante do estado patológico da coordenação dos movimentos. Com frequência, esta palavra é empregada para descrever os transtornos de marcha que se caracterizam por instabilidade, incoordenação e aumento da base de sustentação¹.

Ainda que as causas que originam o fenótipo atáxico possam ser variadas, sabe-se que este resulta de uma disfunção ao nível do cerebelo e/ou suas vias aferentes e eferentes, assim como alterações na medula espinhal, nervos periféricos e/ou uma combinação destas três condições¹. Sendo assim, embora existam outras causas para o fenótipo atáxico, destacamos as ataxias cerebelares, que compreendem um amplo espectro de doenças neurológicas, as quais tem na ataxia a principal manifestação clínica, sendo que tal sintoma, nestes casos, resulta topograficamente do envolvimento das estruturas cerebelares ou de uma combinação de lesões cerebelares e extra cerebelares, especialmente no tronco cerebral. Elas, as ataxias cerebelares, formam um grupo heterogêneo de doenças, compreendendo etiologias genéticas e não genéticas. As classificações atuais são baseadas na etiologia e as ataxias podem ser subdivididas em seis grandes grupos: ataxias autossômicas dominantes espinocerebelares (SCAs), ataxias autossômicas recessivas (ACARs), ataxias congênitas (ACNPs), as ataxias mitocondriais, as ataxias cerebelares ligadas ao cromossomo X e ataxias esporádicas².

Quando a doença se manifesta como um distúrbio familiar, afetando gerações sucessivas, é sugestiva de SCA; enquanto que em pacientes com um início precoce da doença, particularmente antes de 25 anos de idade e com pais não afetados, é mais provável que se trate de uma herança autossômica recessiva. Já aqueles pacientes com ataxia progressiva não familiar de início durante a vida adulta são classificados no grupo ataxia esporádica, sendo este um desafio clínico devido à sua diversidade de manifestações e de etiologias³.

As ataxias autossômicas dominantes espinocerebelares (SCA) são um grupo de doenças neurodegenerativas predominantemente herdadas que afetam o cerebelo e suas vias aferentes e eferentes. São caracterizadas por uma grande heterogeneidade genotípica e também fenotípica⁴. Podem se apresentar clinicamente com uma ampla combinação de síndrome cerebelar e sinais extracerebelares, dependendo do subtipo. Estima-se que 37 subtipos de SCAs dominantes já tenham sido descritos^{5,6}. Em 14 delas, as mutações subjacentes foram identificadas, como na doença de Machado- Joseph (DMJ), também conhecida como SCA 3, a mais comum das SCAs, com prevalência entre as famílias com ataxias dominante que varia de 3% no Japão central a 63 % em Portugal e no

Brasil. Outras formas, tais como SCA 1, SCA 2, SCA 6, SCA 7 e SCA 8 também têm ampla gama de prevalência, dependendo da origem étnica da população estudada⁴.

Ainda sobre a prevalência das ataxias dominantes, uma das formas mais comuns a nível internacional é a ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2). Acredita-se que esta forma de ataxia seja a segunda mais frequente em populações mistas, correspondendo entre 13 a 24 % dos diagnósticos moleculares⁷.

Tal forma de ataxia, a SCA 2, também chamada Ataxia Cubana ou Doença de Holguim, é o foco de nosso estudo. Esta patologia alcança as maiores taxas de prevalência e incidência na Índia (leste), na Itália e em Cuba, onde as primeiras observações epidemiológicas foram realizadas entre as décadas de 60 e 70 do século passado, com um predomínio significativo na região de Holguín⁸. Atualmente o país possui diversos centros de diagnóstico, acompanhamento e reabilitação para os portadores de ataxia, bem como centros de pesquisa na área, tendo na figura de Velásquez um importante pesquisador do tema, com diversos artigos e teses publicadas, conforme visto em nossa revisão bibliográfica. No Brasil, alguns estudos vêm sendo realizados em diferentes partes do país, com relatos de famílias acometidas em várias regiões, porém ainda sem um grupo de pesquisa específico para SCA2 e poucos projetos de intervenção terapêutica.

A base fisiopatológica das SCAs está na presença de uma mutação genética. Os tipos mais comuns de SCAs (tipos 1, 2, 3, 6 e 7) compartilham a mesma mutação, sendo denominada mutação dinâmica e caracterizada por uma expansão de trinucleotídeos CAG⁷. Na ataxia espinocerebelar tipo 2, a expansão ocorre na região do gene ATXN2 do cromossomo 12. O diagnóstico é dado através da história pessoal, acrescida da história familiar, podendo haver achados na ressonância cerebelar, por fim sendo confirmado através do teste genético que identifica as repetições do trinucleotídeo CAG no cromossomo específico.

Em termos prognósticos, a evolução clínica é extremamente variável, o padrão de acometimento pode variar dentro da própria família, entre famílias diferentes e também de acordo com o tipo de SCA; porém, invariavelmente todas evoluem para degeneração cerebelar progressiva e até o momento não existem terapêuticas efetivas que modifiquem o curso da doença. Existem estudos experimentais com lítio, coenzima Q10 e até mesmo com células tronco, porém ainda sem comprovação científica de sua real eficácia, estando em fase de testes⁹.

Visto que genética médica é uma área relativamente nova (os estudos em ataxia são principalmente da década de 70 do século passado em diante), acredita-se que pesquisas na área sejam desenvolvidas para melhor

compreensão da doença, sua fisiopatologia e, principalmente, na descoberta de opções terapêuticas eficazes e capazes de modificar o curso degenerativo progressivo da doença.

O objetivo geral deste trabalho foi a avaliação de uma família brasileira portadora de ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA 2), estabelecendo assim sua história, genealogia e manifestações clínicas. Espera-se que a publicação deste estudo alcance as pessoas para que elas conheçam sobre a ataxia. Conscientizar a população geral e principalmente os profissionais de saúde para que possam suspeitar de SCA em casos de ataxia e realizar o importante diagnóstico e aconselhamento genético.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida junto ao grupo de ensino e pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, em João Pessoa, durante o período de abril de 2016 a dezembro de 2016. Este estudo é do tipo transversal, descritivo, tendo sido realizado com voluntários de uma família brasileira portadora de ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA 2).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley, com protocolo de número 1.806.526 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) com numeração 60174616.7.0000.5183.

A realização deste trabalho foi feita com o levantamento de dados através de questionários autoaplicáveis disponibilizados em plataforma digital (Google formulários), onde os voluntários da pesquisa foram convidados a participar do projeto de forma voluntária, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (enviados via endereço eletrônico), sendo informados dos riscos, benefícios e direitos do estudo.

Foram incluídas na pesquisa pessoas pertencentes biologicamente à família (por se tratar de uma herança autossômica dominante, foram excluídos os indivíduos adotados) e com idade superior a 18 anos. Houve conflito de interesse pessoal, visto que a pesquisadora pertence à família pesquisada; todavia se seguiu o rigor ético metodológico recomendado pela resolução 466/2012, do CNS.

A amostra total, representando quatro gerações pertencentes biologicamente à família, é de 41 indivíduos. Pelo critério de idade, foram excluídos 11 participantes com idade abaixo de 18 anos e três não entraram na pesquisa por terem falecido restando, então, os 27 participantes nesta pesquisa.

Pela plataforma digital “Google formulários” foram gerados automaticamente os gráficos estatísticos, através dos quais se analisou a história, genealogia e manifestações clínicas da SCA2 nesta família. A prevalência da doença foi calculada pela fórmula estatística, dividindo o

número de acometidos pela SCA dentro dessa família, pelo total dos familiares do estudo, resultados estes que serão apresentados a seguir. Por fim, a média de idade de acometimento dentro da família foi calculada através da fórmula matemática de média ponderada.

3. RESULTADOS

The A amostra total foi de 27 participantes, dos quais 16 são do sexo masculino, representando 59,3% da amostra estudada e 11 são do sexo feminino, representando 40,7% da amostra. A idade dos indivíduos variou de 23 a 65 anos, com 51,8% entre 18 a 35 anos e 48,2% entre 35 a 65 anos.

Em relação ao parentesco com o caso índice, sete indivíduos (25,93%) são filhos e 20 indivíduos (74,07%) são netos . Sobre o padrão de transmissão familiar, 06 indivíduos (22,2%) possuem o pai afetado, 12 indivíduos (44,4%) possuem a mãe afetada e 09 indivíduos (33,3%) desconhecem se os genitores são portadores (sem manifestação da doença, falecido ou que não realizou o teste genético). Não possuem filhos portadores de ataxia: 25 membros da pesquisa (92,6%); possuem filho portador de ataxia: 2 (7,4%). Em relação a ser portador da ataxia espinocerebelar tipo 2, dez indivíduos (37%) declararam ser portadores e 17 indivíduos (63%) se declararam não portadores, conforme gráfico abaixo (Figura1), portanto a prevalência de SCA2 dentro da família foi de 37%.

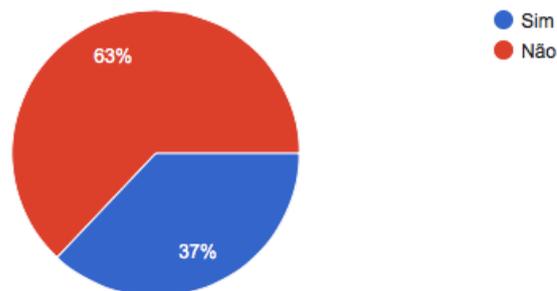


Figura 1. Declararam ser portadores de ataxia.

Tabela 1. Testes moleculares de investigação ataxia.

Presença de alelos com 14 e 23 repetições CAG (tipo 3)
Presença de alelos com 21 e 42 repetições CAG (tipo 2)
Presença de alelos com 22 e 40 repetições CAG (tipo 2)
Presença de alelos com 22 e 48 repetições CAG (tipo 2)
Presença de alelos com 21 repetições CAG (tipo 2)
Presença de alelos com 21 e 38 repetições CAG (tipo 2)
Presença de alelos com 21 e 40 repetições CAG (tipo 2)

Entre os indivíduos acometidos, o diagnóstico foi feito pelo médico neurologista em seis deles (60%) e o outros quatro (40%) não foram avaliados por tal profissional. Ainda sobre a investigação diagnóstica, seis sujeitos da

pesquisa (60%) fizeram o teste genético e quatro (40%) não o fizeram. A respeito dos testes moleculares realizados, estão apresentados a seguir (Tabela 1) os resultados.

Com relação à manifestação clínica da doença e seu padrão de acometimento, a idade de manifestação inicial dos sintomas se deu principalmente na fase adulta, com idade média de 34 anos, conforme se pode visualizar no gráfico abaixo (Figura 2).

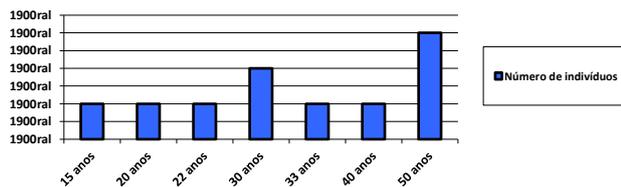


Figura 2. Idade de manifestação inicial dos sintomas.

Ainda sobre a manifestação clínica da doença, o primeiro sintoma referido entre os acometidos foi o desequilíbrio, citado por sete pessoas (70%), conforme gráfico abaixo (Figura 3):

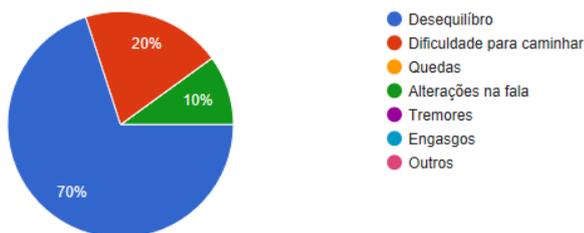


Figura 3. Primeiros sintomas.

Entre os dez indivíduos afetados, o gráfico abaixo (Figura 4) correlaciona o tempo de evolução da doença, desde as primeiras manifestações clínicas até o momento atual.

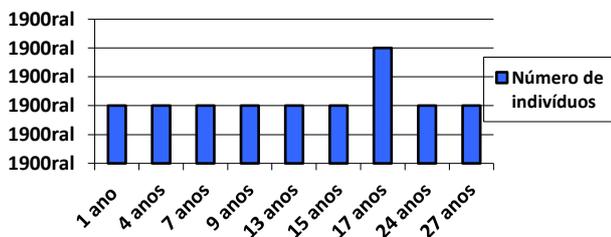


Figura 4. Tempo de evolução da doença.

Por fim, sobre o quadro clínico atual, a graduação sintomática auto referida pelos indivíduos se encontra disposta no gráfico seguir (Figura 5):

-60%: Caminha com pouca dificuldade, mas ainda realiza as atividades diárias sozinho.

-20%: Precisa de ajuda (barras de apoio, andador) para caminhar e para minhas atividades diárias.

-10%: Não consegue caminhar, necessita usar de cadeira de rodas para locomoção, mas ainda realiza as atividades diárias.

-10%: Restrito ao leito, não consegue caminhar e realizar as atividades diárias.



Figura 5. Graduação sintomática auto-referida.

4. DISCUSSÃO

As ataxias autossômicas dominantes espinocerebelares são um grupo de doenças neurodegenerativas de transmissão autossômica dominante. Estima-se que 37 subtipos de SCA dominantes já tenham sido descritos no mundo, com prevalência dependendo da origem étnica da população estudada.

A forma de ataxia autossômica dominante mais comuns a nível internacional é a ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3) e se estima que a segunda mais prevalente seja a tipo 2, correspondendo entre 13 a 24 % dos diagnósticos moleculares⁷.

Dentro da família estudada, de um total de 27 indivíduos, 10 destes se declararam ser portadores de SCA2, equivalendo a 37% da amostra e 17 indivíduos se declararam não portadores, correspondendo a 63%. Devemos frisar que tais dados dizem respeito à transmissão dentro de uma família específica, não podendo ser extrapolados como uma média brasileira, pois outras famílias portadoras da mutação do gene não foram estudadas. Durante revisão bibliográfica não foi possível localizar a informação exata de qual seria a média brasileira de prevalência da SCA2.

Devemos ainda considerar que a idade de início da SCA2 oscila entre quatro e 73 anos, com média de 31 anos¹⁰. No presente estudo, conforme pode ser visualizado no Gráfico 2, a idade média de acometimento foi de 34 anos. Alguns indivíduos da família estudada estão abaixo da idade média de acometimento da doença, podendo ainda não ter manifestado quadro clínico. A idade dos indivíduos do estudo variou de 23 a 65 anos, com maioria (51,8%) estando entre 18 a 35 anos e há ainda os menores de 18 anos que não foram incluídos no estudo. Portanto podemos inferir que tal prevalência dentro da família acometida é dinâmica, podendo aumentar nos anos subsequentes.

Conferindo pela árvore genealógica abaixo é possível

notar que a maior prevalência de acometidos se encontra na 2ª geração, sendo esta de 75% e representada por indivíduos mais velhos, com uma média de idade atual de 60 anos e tendo a mãe portadora da doença, a qual é o caso índice dentro da família. Já na 3ª geração, a prevalência de acometidos é de 23% e a média de idade é de 34,8 anos.

Sobre a investigação genética feita por essa família, dos dez indivíduos acometidos, seis destes realizaram o teste genético de investigação, conforme pode ser visto na Tabela 1 e Tabela 2. Analisando tais testes e a apresentação clínica dentro desta amostra, podemos ver que o indivíduo que apresenta maior número de alelos com repetições CAG (22 e 48), é exatamente o indivíduo que teve manifestação clínica mais precoce, estando representado pelo número VIII no heredograma (Figura 6). Iniciou o quadro com 15 anos e foi o de desenvolvimento mais grave, estando atualmente com 17 anos de evolução da doença e sendo o único familiar restrito ao leito, não conseguindo caminhar e realizar suas atividades diárias. De acordo com a revisão bibliográfica, já é fato que existe a relação entre o número de alelos e a idade de início da doença, sendo que o número de repetições da expansão dos trinucleotídeos CAG influencia em 60% sobre a idade de início da enfermidade e se tem investigado fatores genéticos e não genéticos que influenciam sobre os 40% restantes da variabilidade na idade de início¹⁰.

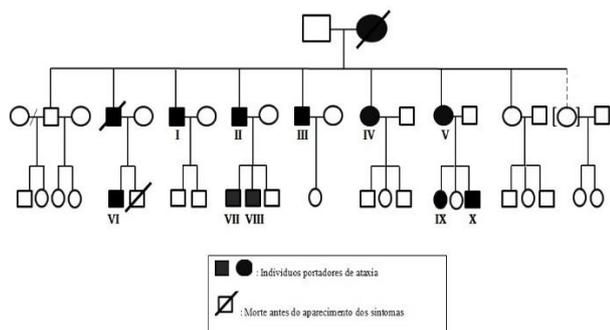


Figura 6. Heredograma da família estudada.

Também podemos notar a presença de antecipação genética dentro da nossa amostra. Tal fato se dá na transmissão de pais para filhos, com acúmulo gênico, levando ao aumento do número das repetições CAG e provocando que nas últimas gerações a enfermidade se manifeste de forma precoce e evolução mais grave, conforme foi citado no caso anterior e conforme podemos conferir na Tabela 2.

Tabela 2. Teste genético de investigação, início da clínica e tempo de doença especificado para cada indivíduo.

Indivíduo	Geração	Gênero	Idade	Estudo genético*	Início da manifestação clínica	Tempo de doença
I	2a	Masculino	64	Não	40	24
II	2a	Masculino	57	22 e 40	30	27
III	2a	Masculino	51	21 e 38	50	1
IV	2a	Feminino	63	Não	50	13
V	2*	Feminino	65	Não	50	15

VI	3ª	Masculino	37	21 e 42	20	17
VII	3ª	Masculino	26	21	22	4
VIII	3ª	Masculino	32	22 e 48	15	17
IX	3ª	Feminino	39	Não	30	9
X	3ª	Masculino	40	21 e 40	33	7

*Expansão do trinucleotídeo CAG na região codificadora do gene ATXN2.

Na segunda geração a média de idade de início das manifestações clínicas foi com 44 anos, enquanto na terceira geração a média foi de 24 anos. Existem estudos que mostram que em até 80% das transmissões de pai para filho podem produzir o fenômeno de antecipação genética¹⁰.

Dentro de nossa família de estudo, conforme podemos ver no gráfico 3, desequilíbrio e dificuldade para caminhar foram as principais manifestações da doença. Estes sintomas ratificam os dados vistos em outros estudos, sendo os transtornos de marcha uma manifestação clínica em quase totalidade dos pacientes com ataxia cubana.¹¹

5. CONCLUSÃO

A pesquisa demonstrou que a história da SCA2 dentro desta família, sua genealogia e manifestações clínicas vão de acordo com a literatura revisada. O caso índice, correspondente à primeira geração da árvore genealógica, é uma mulher com história de sintomas de desequilíbrio, dificuldade de marcha e de fala com início por volta dos 60 anos (relato pós morte feito pelos filhos - segunda geração). A partir daí, houve interesse por parte dos descendentes, especificamente os acometidos, os quais buscaram por investigação clínica e genética, tendo então sido feito o diagnóstico de SCA 2 na família.

Segundo visto nas análises acima, a prevalência nesta família foi de 37%, correspondendo a 10 indivíduos acometidos de um total de 27 sujeitos da amostra. Conforme já cotado, tal prevalência pode sofrer mutabilidade ao longo dos anos, pois alguns indivíduos estão abaixo da idade média de início da doença.

Ainda dentro do esperado, baseando-se na literatura revisada, também foi observado o fenômeno de antecipação genética, provocando um acúmulo de mutações CAG, com manifestações clínicas mais graves e precoces nas últimas gerações, especialmente na transmissão de pai para filho.

Por fim, chamamos atenção para a importância de estudos na área de doenças neurodegenerativas, especialmente as que têm relação com transmissão genética, visto que ainda é uma área muito incipiente, com poucos estudos e cujo conhecimento ainda é muito restrito, inclusive no meio médico. Almejamos que o presente estudo seja válido para conscientizar a população e os profissionais do meio médico sobre ataxia de uma forma geral, realizando o diagnóstico e aconselhamento genético quando necessário.

REFERÊNCIAS

- [01] Trott A. Análise Molecular e Clínica das Ataxias Espinocerebelares. [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
- [02] Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2010; 9:94-104.
- [03] Barsottini OGP, Albuquerque MVC de, Braga NP, Pedroso JL. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2014; 72(3):232-240.
- [04] Teive HAG, Arruda WO, Raskin S, Ashizawa T, Werneck LC. The history of spinocerebellar ataxia type 10 in Brazil: travels of a gene. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2007; 65 (4a):965-968.
- [05] Albuquerque MVC de, Pedroso JL, Braga NP, Barsottini OGP. Phenotype variability and early onset ataxia symptoms in spinocerebellar ataxia type 7: comparison and correlation with other spinocerebellar ataxias. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2015; 73(1):18-21.
- [06] Tsoi H, Yu AC, Chen ZS, Ng NK, Chan AY, Yuen LY, et al. A novel missense mutation in *CCDC88C* activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. *J Med Genet.* 2014; 51(9):590-5.
- [07] Teive HAG, Munhoz RP, Raskin S, Werneck LC. Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2008; 66(3b):691-694.
- [08] Velázquez L. Ataxia Espinocerebelosa tipo 2. Principales aspectos neurofisiológicos en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad. Holguín: Ediciones Holguín; 2008.
- [09] Saccá F, Puorro G, Brunetti A et al. A randomized controlled pilot trial of lithium in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol.* 2015; 262(1): 149-153.
- [10] Velázquez L. P. C. Neurofisiología de la ataxia espinocerebelosa tipo 2: biomarcadores y fases evolutivas de la enfermedad.[Tesis]. Ciudad de Holguín- Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de la Habana; 2012.
- [11] Velázquez PL, Rodríguez LR, Sánchez CG et al . Caracterización integral de la ataxia espinocerebelosa 2 en Cuba y su aplicación en proyectos de intervención. *Rev Cubana Salud Pública.* 2011; 37(3):230-244.