

# Descubrimiento y caracterización de la SCA36-Ataxia da Costa da Morte

M. Arias

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

## RESUMEN

Siguiendo un orden cronológico, describimos cuándo y cómo en la Costa da Morte (comarca atlántica gallega), se identificó una variedad de ataxia degenerativa que, una vez conocida su mutación genética causal, se denomina SCA36 y ha pasado a ser la heredoataxia dominante más prevalente en Galicia (España). En el inicio de la segunda década del siglo XXI, y sin existir entonces conocimiento ni relación entre ambos grupos, la misma enfermedad fue descrita en la región del río Asida (Chugouku, Japón).

Los pacientes refieren desequilibrio, que suele comenzar en la quinta década de su vida, y progresa lentamente; otros componentes del cuadro clínico son hipoacusia y disartria, con atrofia y fasciculaciones linguales. Algunos enfermos presentan un discreto síndrome cerebeloso cognitivo y afectivo, que puede preceder a los síntomas motores.

En la neuroimagen estructural se observa atrofia del vermis, que se extiende al resto del cerebelo y tronco cerebral; en estudios de 18-FDG-PET se ha detectado, ya en pacientes preatáxicos, hipometabolismo del hemisferio cerebeloso derecho.

La SCA36 está causada por una expansión del hexanucleótido (TG<sub>3</sub>C<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, localizada en el intrón 1 del gen *NOP56*, que da lugar a inclusiones nucleares (focos de ARN) y síntesis aberrante de dipéptidos, que deterioran la función neuronal y producen, sobre todo, pérdida de células de Purkinje. SCA36 y *C9orf72* (primera causa de esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal) están causadas por expansiones de hexanucleótidos, peculiaridad que ha contribuido a potenciar algunas investigaciones concomitantes en ambas entidades: eliminar o silenciar tales expansiones mediante terapia génica podrá llevarnos a frenar o curar ambas enfermedades.

## PALABRAS CLAVE

SCA36, *NOP56*, RM, PET, cerebelo

## Introducción

La palabra griega *αταξία* evoca desorden y descoordinación; en la medicina actual, se utiliza para designar un trastorno del movimiento voluntario caracterizado por titubeo, imprecisión y disritmia, debido a una disfunción del cerebelo o de sus conexiones: hablamos de ataxia de la marcha y de ataxia apendicular, y también de disartria atáxica y dismetría ocular. El

cerebelo actúa en paralelo con el cerebro (ambos albergan un número similar de neuronas, en torno a los 40-50 mil millones): mientras que el cerebro planifica y decide, el cerebelo, por medio de patrones aprendidos, guía, monitoriza y ajusta el movimiento voluntario; interviene también en el control de funciones ejecutivas, lenguaje, emociones y cognición social. Aunque utilizamos el vocablo ataxia para referirnos a un síntoma o a un signo relevante del cuadro clínico neurológico de

un paciente, su acepción principal es la denominación global de las enfermedades cerebelosas degenerativas y hereditarias.

Hipócrates de Cos (460-370 a.C.), padre y pionero de la medicina protocientífica, fue, en contraposición al filósofo cardiocentrista Aristóteles (384-322 a.C.), un gran conocedor y defensor de las importantes funciones encefálicas; él mismo utilizó la palabra ataxia haciendo énfasis en la tendencia a la cronicidad de la enfermedad que causaba el desorden. En siglos posteriores, el concepto de ataxia se expandió y, haciendo honor a su esencia, se tornó impreciso, de modo que se aplicó a muchas enfermedades y síntomas (fiebres, coreas, temblores...), que quizás solo los ángeles estarían libres de padecer<sup>1</sup>. En 1984, Duchenne de Boulogne denominó ataxia locomotriz al trastorno de la marcha producido por la tabes dorsal sifilítica<sup>2</sup>. Friedreich, en 1863, describió la variedad más frecuente de ataxia degenerativa de herencia recesiva, que lleva su nombre<sup>3</sup>. A lo largo de la segunda mitad siglo XIX y las siete primeras décadas del XX, atendiendo al cuadro clínico y a los hallazgos neuropatológicos, se describieron distintas variedades de ataxias degenerativas, familiares y esporádicas, unas con afectación puramente cerebelosa y otras combinada con la de diversas partes del sistema nervioso (ganglios basales, protuberancia, oliva bulbar, cordones posteriores medulares, haces espinocerebelosos, nervios periféricos). En los comienzos de los pasados ochenta, la privilegiada y prematuramente truncada mente de Anita Harding puso, entre otras muchas aportaciones, un cierto orden y concierto en el campo de las ataxias degenerativas. En lo que concierne a las ataxias de herencia dominante (ADCAs), Harding estableció tres tipos principales<sup>4</sup>: i) ADCA I (síndrome cerebeloso plus, que podría acompañarse de deterioro cognitivo, oftalmoplejía, movimientos anormales, neuropatía óptica, hipoacusia, neuropatía periférica, amiotrofia); ii) ADCA II (síndrome cerebeloso asociado a degeneración retiniana); iii) ADCA III (síndrome cerebeloso puro). Con la descripción de los primeros locus genéticos y después de los genes de las ataxias dominantes<sup>5-10</sup>, el término ADCA pasó a ser reemplazado por el SCA, seguido de un número indicativo del orden cronológico en el que cada subtipo de ataxia fue caracterizándose desde el punto de vista genético. Hasta la actualidad, aunque se han enumerado 48, solo se conoce el locus genético de 45 SCAs<sup>11,12</sup>.

En este trabajo se describe la historia del descubrimiento y de los resultados de las distintas investigaciones realizadas sobre la SCA36, que lleva el sobrenombre de la "Ataxia da Costa da Morte", en alusión a la comarca atlántica gallega, de la que provienen la mayoría de los pacientes. Siguiendo un criterio cronológico, el desarrollo temático se estructura en diversos apartados: a) primeros pacientes; b) caracterización del fenotipo clínico; c) búsqueda del locus genético, gen y mutación; d) biología molecular y celular: SCA36 y *C9orf72*; e) síndrome cerebeloso cognitivo y afectivo; f) presente y futuro; g) conclusiones.

## Desarrollo

Primeros pacientes: Hospital Provincial de Conxo (Santiago de Compostela)

Este centro hospitalario, gestionado inicialmente por la Diputación Provincial de A Coruña, fue inaugurado en el año 1985; contaba entonces con tecnología puntera (primer equipo de resonancia magnética [RM] en un hospital público español y segundo en todo el Estado, angiografía digital, equipo de litotricia, cámara hiperbárica). Al no tener asignada un área sanitaria poblacional concreta, no era infrecuente que consultasen enfermos de toda la provincia, así como de otras partes de Galicia, e incluso del resto del Estado español, atraídos quizás por la novedad de la instalación de un equipo de RM.

En el año 1992, atendí a un varón de 70 años, natural de la parroquia de Borneiro, perteneciente al ayuntamiento de Cabana de Bergantiños, que forma parte de la comarca de A Costa da Morte (A Coruña); presentaba un cuadro progresivo de más de 15 años de evolución, caracterizado por ataxia de línea media y, en menor grado, ataxia apendicular y disartria. Después de este primer paciente, acudieron otros residentes en Cabana, pero también en Malpica, Ponteceso, todos ellos ayuntamientos cercanos a la ría, en la que desemboca el río Anllóns (figura 1). A lo largo de la última década del siglo XX, había consultado a una decena de pacientes con un cuadro de ataxia degenerativa de inicio tardío, concretado en un síndrome cerebeloso puro inicial, al que, posteriormente, se añadían hipoacusia neurosensorial y atrofia lingual con fasciculaciones; no presentaban retinopatía, demencia, epilepsia, movimientos involuntarios ni neuropatía periférica; en algunos observé vitiligo, que, en principio, consideré que podría formar parte del

espectro clínico de la enfermedad. Muchos de estos pacientes eran parientes cercanos (hermanos, primos, tíos, padres e hijos): analizado el patrón de herencia, éste era, sin ninguna duda, autosómico dominante.

Siguiendo a Harding, consideré a aquellos primeros enfermos como afectados de ADCA tipo III que evolucionaba a una ADCA I “light” (ataxia, hipoacusia y enfermedad focal de motoneuronas). Como se señaló anteriormente, el acrónimo ADCA, al descubrirse los primeros locus genéticos de las ataxias dominantes, comenzaba a verse desplazado por el de SCA más el número de orden de descubrimiento; finalizado el siglo XX, con la puesta en marcha de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y, llevados a cabo los primeros estudios genéticos, ya supimos que aquellos enfermos no padecían ninguna de las SCAs conocidas por entonces. Después de la creación del Servizo Galego da Saúde, todos los hospitales radicados en Compostela pasaron a depender de este organismo y, así, la Sección de Neurología del Hospital Provincial de Conxo, en la que se estudiaron los primeros pacientes (estudio clínico, RM, neurofisiología y LCR) y se reconoció aquella peculiar “Ataxia da Costa da Morte”, pasó a integrarse en el Servicio de Neurología del Hospital Clínico en el año 2004.

#### Caracterización del fenotipo

En el año 2003, en un encuentro que tuvo lugar en la Reunión de la Academia Americana de Neurología celebrada en San Diego (EE UU), propuse a la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Sobrido Gómez (ella lideraría los estudios genético-moleculares), neuróloga formada en Santiago de Compostela y Fellowship de Neurogenética por la Universidad de California en los Ángeles (UCLA), la constitución de un equipo para continuar las investigaciones y aclarar la base genética y molecular de la SCA-Ataxia da Costa da Morte (SCA-ACM).

En el año 2005, con un modesto pero eficaz apoyo económico de la Xunta de Galicia que nos concedió para un primer proyecto de investigación, emprendimos la tarea. Se programaron visitas (realizadas, muchas veces, en fines de semana y festivos) a centros de salud y a varios domicilios, donde acudían los pacientes ya diagnosticados, acompañados de otros familiares, unos también afectados y otros en riesgo de padecer la enfermedad. Una parte del equipo investigador proporcionaba, explicaba y obtenía la firma del



Figura 1. A) Mapa de la Costa da Morte. B) Ría que forma el río Anllóns

formulario del consentimiento informado, elaborado expresamente para el proyecto; otros recogían datos para construir los imprescindibles árboles genealógicos; alguno realizaba la extracción de muestras de sangre para el estudio genético-molecular; tres neurólogos senior explorábamos a los pacientes, anotando en un cuaderno protocolizado de recogida de datos, los hallazgos: los sujetos eran clasificados en afectados (sintomáticos) y asintomáticos (portadores o no de la mutación) (figura 2). Algunos de los sujetos sintomáticos, con distintos tiempos de evolución de la enfermedad, aceptaron desplazarse a Santiago para ser estudiados con resonancia

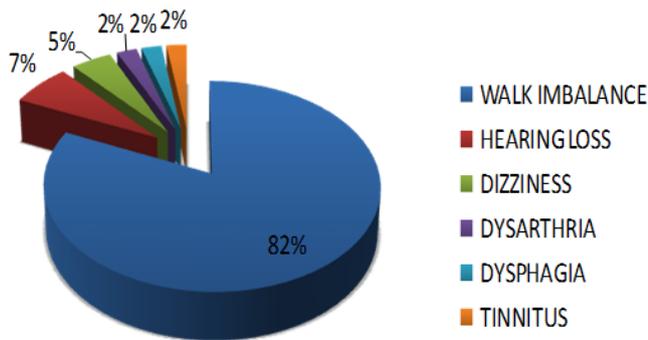


Figura 2. A) Síntomas de inicio (%)

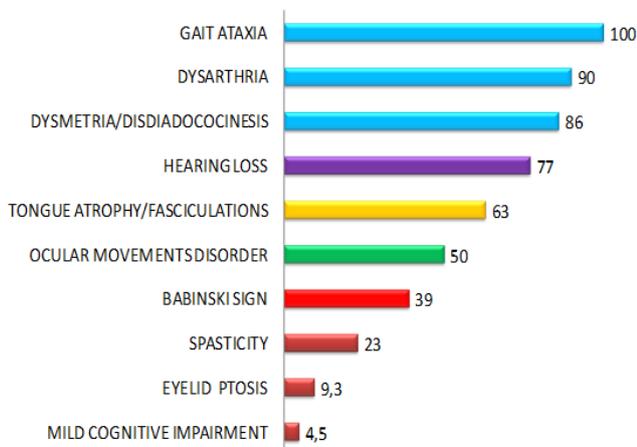


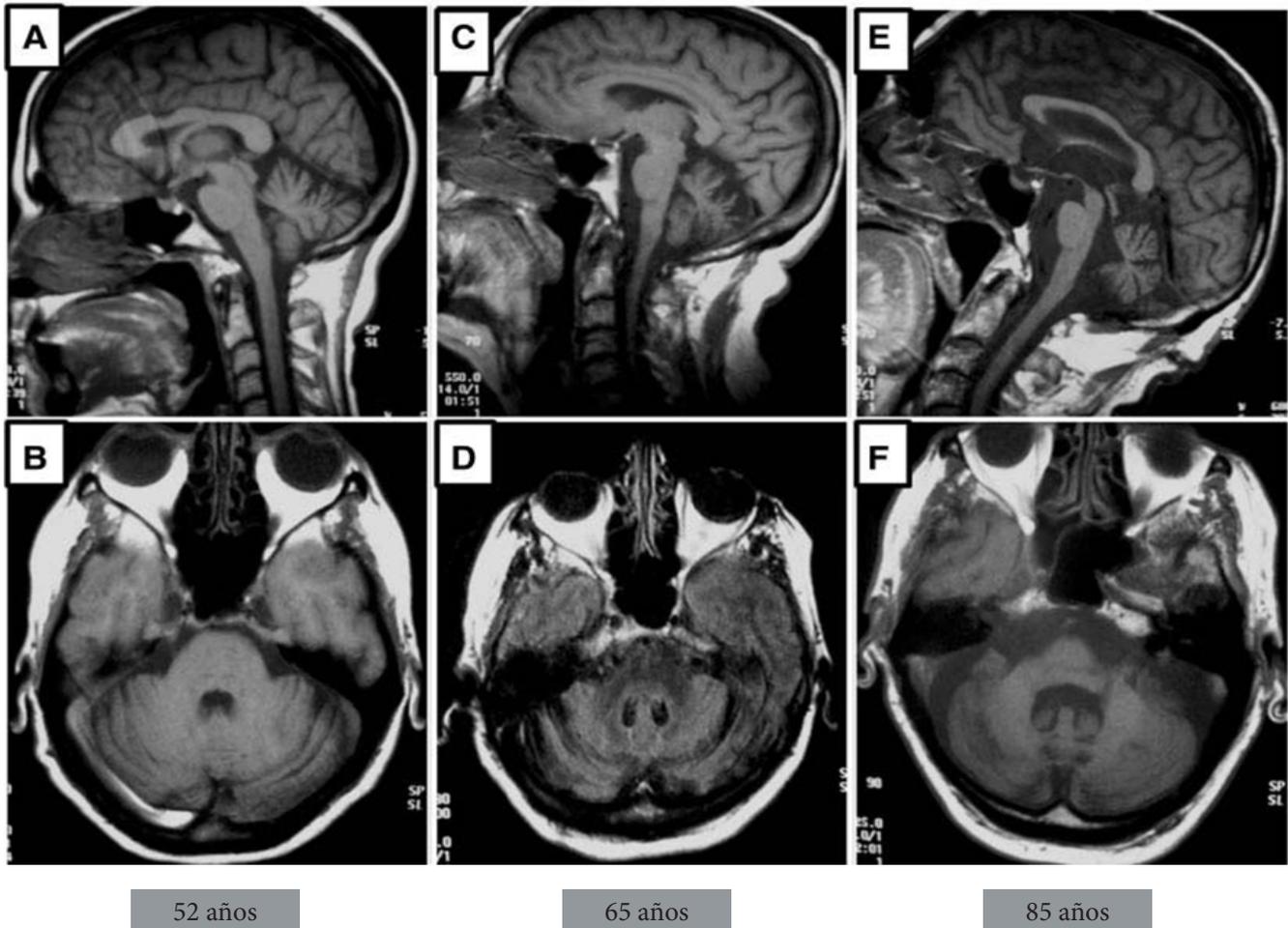
Figura 2. B) Hallazgos exploratorios (%)

magnética (RM), tomografía de emisión de positrones (18-FDG-PET), potenciales evocados, electromiografía, y diversas exploraciones otológicas.

En el año 2006, ya habíamos estudiado a 28 pacientes, pertenecientes a dos familias, todos con un cuadro clínico homogéneo y superponible al expuesto anteriormente, descartando el vitiligo como manifestación de la enfermedad, ya que estaba ausente en una familia y no presente en todos los miembros afectados clínicamente de la otra. En el trabajo presentado para optar al Diploma de Estudios Avanzados, Susana Arias-Rivas expuso los hallazgos clínicos y paraclínicos y la denominación “Ataxia da Costa da Morte”, en espera del resultado

genético-molecular, cobró de este modo, oficialidad y reconocimiento académico.

En el año 2008, después de examinar a 167 sujetos, pertenecientes a 10 familias, a los que también se les había extraído sangre para el estudio genético-molecular, completamos el estudio del fenotipo. De los 167, consideramos clínicamente afectados a 44 (24 mujeres y 20 varones), con una edad media, al inicio de los síntomas, de 53,2 años, y de 63,8 años, en el momento del examen clínico. El trastorno del equilibrio había sido el primer síntoma en un 82% de los pacientes y la ataxia de línea media la presentaban todos los considerados afectados: en la figura 2 se detallan estos aspectos. Respecto a los estudios complementarios llevados a cabo en pacientes seleccionados, debemos reseñar que no se encontraron anomalías destacables en los test de laboratorio realizados con muestras de sangre (hemograma, bioquímica, panel inmunológico y metabólico) y LCR (células, proteínas, glucosa). En lo que concierne a los estudios neurofisiológicos, los estudios de velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva resultaron normales, mientras que la electromiografía de aguja solo reveló denervación, restringida a los músculos linguales (enfermedad focal de motoneuronas); los potenciales evocados somatosensoriales aparecían alterados, en concreto observamos aumento de latencias y disminución de amplitudes al estimular en miembros inferiores, hecho indicativo de neuropatía central. El estudio de los potenciales auditivos de tronco cerebral constató disminución de amplitud o ausencia de las ondas I y II, sugestiva de neuropatía auditiva, mientras que en la audiometría se puso de manifiesto, en muchos pacientes, una pérdida considerable de audición bilateral con una caída de más de 40 dB por encima de los 2500 Hz. En los estudios de RM cerebral, realizados a pacientes en distintas fases evolutivas, se objetivó un patrón de atrofia cerebelosa progresiva, que se iniciaba por el vermis cerebeloso superior, para extenderse después por todo el cerebelo y finalmente, en los sujetos de edad avanzada, al tronco cerebral; no se encontró enfermedad relevante de sustancia blanca ni atrofia cortical manifiesta (figura 3). En las Reuniones Anuales de la Sociedade Galega de Neuroloxía (A Coruña, 2008), de la Sociedad Española de Neurología (Barcelona, 2008)<sup>13</sup> y de la European Federation of Neurology Societies (Estocolmo, 2012)<sup>14</sup> se presentaron comunicaciones orales para dar a conocer el fenotipo clínico de la ataxia da Costa da Morte.



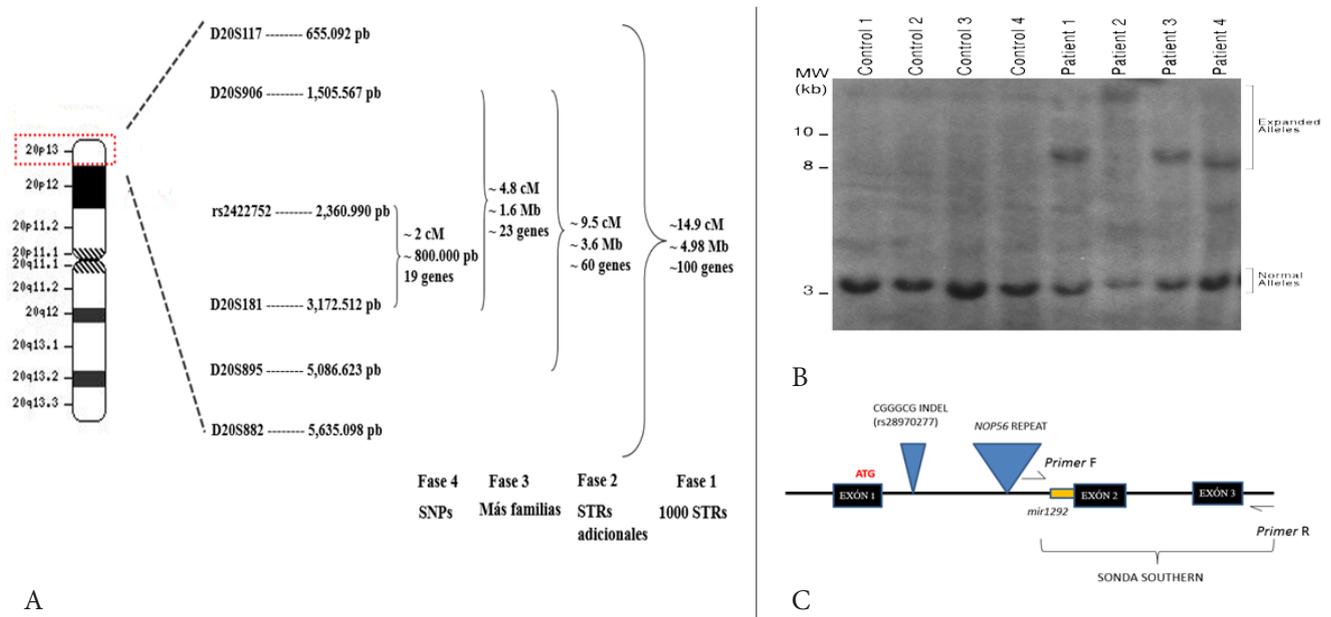
**Figura 3.** Estudios de RM cerebral-T1: A y B) Fase inicial (atrofia vermiana); C y D) fase intermedia (atrofia pancerebelosa); E y F) fase tardía (atrofia cerebelosa y de tronco cerebral).

Locus genético, gen y características de la mutación causal

Los primeros estudios de ligamiento, realizados con marcadores tipo STR (Satellite Tandem Repeats) en las muestras de ADN obtenidas de los pacientes con SCA-ACM, permitieron localizar en el cromosoma 20 (20p13), con un *LOD score* de 10, una región candidata. Posteriormente, con marcadores tipo SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) se estrechó dicha región, de modo que los sujetos afectados compartían una región de 2 cM (0.8 Mb y 19 genes) (figura 4). Con estos datos ya estaba descubierta una nueva SCA (perfil clínico y locus genético demostrado) pero decidimos no publicar

el hallazgo, porque creímos que la concreción del gen y la mutación causal sería una tarea sencilla y resuelta en un par de meses.

Por entonces, de la SCA23, publicada en 2004 con un estudio de ligamiento en 20p13-12.3 (6 Mb y 97 genes)<sup>15</sup>, todavía no se conocía el gen; su fenotipo de síndrome cerebeloso puro, de presentación tardía y lenta progresión, no incluía la hipoacusia ni las fasciculaciones linguales. A finales del 2010 se publicó que era producida por mutaciones en el gen *PDYN*, que no estaba dentro de la región de 2 cM de nuestros pacientes<sup>16</sup>. En 2010, también se describió la SCA35, causada por mutaciones del gen *TGM6*<sup>17</sup>; éste si estaba en la lista de los 19 de la región candidata; sin embargo, tanto la secuenciación



**Figura 4.** Fases del estudio genético-molecular (cortesía de la Dra. M.J. Sobrido): A) estudio de ligamiento. B) Southern-blot. C) Esquema del gen *NOP56*.

directa y repetida de este gen como la de los 18 restantes no logró demostrar una alteración genética en el ADN de nuestros pacientes. Se sospechó que la mutación sería una expansión, pero no podía identificarse al no disponer de la tecnología del *Southern blot* (requiere permiso especial por usar radioactividad). De este modo, su caracterización sufrió un retraso considerable, aunque finalmente pudo demostrarse que todos los pacientes analizados presentaban, en uno de sus alelos del gen *NOP56*, una expansión intrónica (figura 4). Pocos meses después, mientras preparábamos la publicación, se nos adelantaron investigadores japoneses<sup>18</sup>, que fueron los primeros en publicar la causa genética de la SCA36: obviamente el fenotipo clínico era muy similar al de nuestros pacientes, aunque en los asiáticos no figuraba la afectación auditiva, hecho que sí notificaron después de nuestra publicación (García-Murias et al., 2012)<sup>19,20</sup>.

#### Biología molecular: SCA36 y *C9orf72*

El gen *NOP56* (20p13) codifica una proteína de 56kD, que colabora con las codificadas por *NOP1* y *NOP58* para formar la subunidad ribosómica de 60S. La SCA36

está causada por una mutación en *NOP56*: se trata de una expansión en heterocigosis del polimorfismo GGCCTG ( $(TG_3C_2)_n$ ), localizada en el intrón 1 de dicho gen<sup>18,19</sup>. La identificación o no de esta expansión patológica confirmará o descartará el diagnóstico de SCA36, tanto en sujetos sintomáticos como en riesgo de padecerla, y también en aquellos casos aparentemente esporádicos. Mediante PCR y *primers* adecuados, se detecta la expansión en heterocigosis; para cuantificar con exactitud el tamaño del alelo poseedor de una gran expansión hay que utilizar herramientas más complejas. Los alelos normales presentan repeticiones de CGCCTG que varían entre 3 y 14 en los controles caucásicos<sup>19</sup>, y entre 3 y 8 en los japoneses<sup>18</sup>. La expansión del alelo mutado suele tener 650 o más repeticiones, aunque hay casos con expansiones más cortas. Para el diagnóstico de sujetos asintomáticos y también preimplantación y prenatal, se precisa identificar antes la mutación en la familia. No tenemos conocimiento de otros trastornos alélicos con un fenotipo distinto al descrito, causado por mutaciones en el gen *NOP56*. No se conoce con seguridad si existe correlación entre el tamaño de la

expansión y adelanto y gravedad de las manifestaciones clínicas<sup>19,21</sup>.

Ya se ha comprobado, en estudios con células linfoblásticas, que la expansión CGCCTG de *NOP56* produce depósitos focales de ácidos ribonucleicos (focos de ARN) en el núcleo de las neuronas<sup>19</sup>. Un hecho semejante acontece en otras SCAs causadas por expansiones y lo mismo ocurre en las enfermedades de Huntington y de Steinert. El papel del ARN en estas entidades constituye actualmente un campo de intensa investigación. Existe otra enfermedad –es la primera causa hereditaria de esclerosis lateral amiotrófica y de demencia frontotemporal– que, al igual que la SCA36, está producida por una expansión intrónica de un hexanucleótido ( $G_4C_2$ )<sub>n</sub>, localizada en esta entidad, en una porción del DNA (“marco de lectura abierto”) del cromosoma 9, que se denomina *C9orf72*<sup>22</sup>. Tales expansiones dan lugar a translaciones canónicas (SCA36) y de tipo RAN (no dependientes del codón de inicio ATG), que generan proteínas potencialmente tóxicas, conformadas por dipéptidos repetidos. La traslación RAN predomina en la *C9orf72* y da lugar a formas insolubles de polipéptidos<sup>23,24</sup>. Se están realizando estudios con células troncales pluripotenciales inducidas (iPS) y construcción de organoides, obtenidas a partir de fibroblastos cutáneos de los pacientes galaicos de SCA36, en los que participan grupos de varios países, entre otros, uno de la Universidad de Emory (Atlanta, EE UU) y otro del Departamento de Neurociencia de la Mayo Clinic (Jacksonville, EE UU). Algunos resultados de estas investigaciones con células vivas y material de autopsia, procedentes de pacientes con SCA36 y *C9orf72* han sido publicados muy recientemente en *Neuron*<sup>23</sup> y *Cell Reports*<sup>24</sup>.

#### Estudio neuropsicológico y de neuroimagen funcional

En un grupo de sujetos portadores de la mutación de la SCA36, unos todavía sin síntomas de desequilibrio (preatáxicos) y otros con distintos grados de ataxia, se llevó a cabo un exhaustivo estudio clínico, neuropsicológico y de neuroimagen funcional con <sup>18</sup>FDG-PET. En los sujetos preatáxicos encontramos: i) disminución de fluencia verbal fonológica, hallazgo que se correlacionaba con hipometabolismo en el hemisferio cerebeloso derecho, detectado en el estudio funcional, mientras que el estudio estructural de RM era normal; ii) cuadros de ansiedad y depresión<sup>25,26</sup>. Estos hallazgos confirmaron que la SCA36 cursa, desde sus etapas

iniciales, con un síndrome cognitivo-afectivo, y reafirma el papel del cerebelo como coordinador/*drive* que no solo contribuye a la función motora sino también de la cognición y afectividad. En la tesis doctoral de Rocío Martínez-Regueiro<sup>27</sup> se estudió con detalle el síndrome cognitivo y afectivo en la SCA36-ACM y se llevó a cabo una validación preliminar de la versión en castellano de la escala de Schmahmann<sup>28</sup>, desarrollada previamente en inglés para la detección de dicho síndrome.

#### Presente y futuro de la SCA36

La incidencia y prevalencia de las SCAs varía considerablemente de un país a otro; la prevalencia global mundial se sitúa entre 1-4/100.000: la SCA3 es la más frecuente en el mundo; en México SCA10 está en cabeza; en los países escandinavos prevalece la SCA7; en España la SCA2 y la SCA3 tienen una frecuencia similar<sup>29-33</sup>. En Galicia, SCA36 es ahora la más prevalente, ya que representa el 21,3 % de las ataxias dominantes, según la base de datos de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica<sup>19</sup>. Actualmente, además de las familias de Galicia y Japón, se ha diagnosticado la SCA36 en diversos países y, en España, destaca el hallazgo de un apreciable clúster en Albacete, cuya conexión con la SCA36-ACM está por aclarar. En una reunión conjunta con neurólogos de dicha capital, tuvimos la fortuna de poder explorar a algunos enfermos: la enfermedad asociada de motoneuronas superiores e inferiores nos pareció más prominente.

Con más de 150 sujetos con diagnóstico molecular de SCA36 en nuestro país y más de 400 en riesgo de padecerla, estamos sopesando la posibilidad de llevar a cabo un ensayo terapéutico con riluzol o tririluzol<sup>34-36</sup>. Sería la primera SCA en la que se realizaría un ensayo con enfermos afectados de una sola variedad genética de ataxia.

La presencia de pacientes afectados de SCA36 en países como Japón, donde los recursos para continuar las investigaciones son notablemente mayores, unido a la conexión fisiopatológica entre la esclerosis lateral amiotrófica y el gen *C9orf72*, nos hace abrigar esperanzas sobre la disposición, en un futuro cercano, de nuevas modalidades de terapia génica, que permitan eliminar o silenciar la expansión patológica, para logra la curación o, al menos, enlentecimiento del progreso de esta enfermedad degenerativa.



**Figura 5.** I y II Simposios Internacionales sobre SCA36.  
**Figura 6.** Visitas a los pacientes en sus domicilios.

Hasta la fecha, se han celebrado dos simposios internacionales sobre la SCA36 (Tomonoura [Japón] en 2016 y Cabana de Bergantiños [España] en 2018) (figura 5), en los que participaron clínicos e investigadores de distintas partes del mundo: se compartieron experiencias y se discutieron nuevos proyectos y vías de colaboración, que sin duda van a contribuir a conocer con mayor profundidad esta enfermedad y poder lograr su curación. La idea de realizar el III Simposio Internacional en Albacete está pendiente de cristalizar.

### Conclusión

Ya han transcurrido más de cinco lustros desde que visité a los primeros pacientes afectos de la SCA36-ACM; en este tiempo se descubrió la mutación y se ha

puesto en marcha la técnica que permite el diagnóstico en cualquier etapa de la vida. Conocemos con más detalle el perfil clínico y profundizamos en algunas de sus manifestaciones más particulares tales como el síndrome cognitivo y afectivo y su reflejo en estudios de neuroimagen funcional. Los progresos en los estudios de biología celular e investigación básica de las repercusiones de la mutación también son patentes, pero resta el paso definitivo de encontrar un tratamiento eficaz.

### Agradecimientos

A todos los pacientes y familiares que nos han brindado la oportunidad de realizar los diferentes estudios, por su colaboración entusiasta y por la confianza otorgada (nos abrieron las puertas de sus domicilios

para realizar las exploraciones) (figura 6). A todos los facultativos que han participado en las investigaciones: la mayoría de ellos figuran en alguna de las publicaciones reseñadas<sup>13,19,22,25,26</sup>. Al paciente D. Ramón Moreira, por su decisiva colaboración para confeccionar los árboles genealógicos y estimular a la participación en las investigaciones. Al Concello de Cabana de Bergantiños por su apoyo y cesión de las instalaciones municipales (celebración de reuniones y del II Simposio Internacional sobre SCA36). A AGA (Asociación Galega de Ataxias) y FEGEREC (Federación Galega de Enfermedades Raras e Crónicas) por su constante apoyo. Al periodista y escritor D. Manuel Rey por su contribución en la divulgación de la SCA36-ACM<sup>37</sup>.

### Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés.

### Bibliografía

- Berciano J. Historical overview of hereditary ataxias with an annotation of the legacy of Hans Joachin Scherer. *Neurosci Hist.* 2018;6:85-100.
- Duchenne GB. *Diagnostic différentiel des affections cérébelleuses et de l'ataxie-locomotrice progressive.* París: Imprimerie de E. Martinet;1864.
- Friedreich N. Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1863;26:391-419.
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegia. *Brain.* 1982;105:1-28.
- Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski Jr TJ, Servadio A, Beaudet AL, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet.* 1993;4:221-6.
- Banfi S, Servadio A, Chung MY, Kwiatkowski Jr TJ, McCall AE, Duvick LA, et al. Identification and characterization of the gene causing type 1 spinocerebellar ataxia. *Nat Genet.* 1994;7:513-20.
- Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2004;3:291-304.
- Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.* 2010;9:885-94.
- Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:339-45.
- Shakkottai VG, Fogel BL. Clinical neurogenetics: autosomal spinocerebellar ataxias. *Neurol Clin.* 2013;31:987-1007.
- Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:24.
- Neuromuscular Disease Center [Internet]. St. Louis (USA): Washington University; [s.d.]. Hereditary ataxias: dominant [consultado may 2021]. Accesible en: <https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html>
- Arias M, Arias-Rivas S, Blanco-Arias P, Dapena D, Vázquez F, Rossi M, et al. SCA from the Costa da Morte: 'a new SCA'. Description of the phenotype. *Neurologia.* 2008;23:628-9.
- Arias M, García-Murias M, Quintáns B, Arias-Rivas S, Pardo J, Vázquez J, et al. First SAC36 patients in Europe: clinical, physiological and imaging details of 10 families. *Eur J Neurol.* 2012;19:41.
- Verbeek DS, van de Warrenburg BP, Wesseling P, Pearson PL, Kremer HP, Sinke RJ. Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. *Brain.* 2004;127:2551-7.
- Bakalkin G, Watanabe H, Jezierska J, Depoorter C, Verschuuren-Bemelmans C, Bazov I, et al. Prodynorphin mutations cause the neurodegenerative disorder spinocerebellar ataxia type 23. *Am J Hum Gen.* 2010;87:593-603.
- Wang JL, Yang X, Xia K, Hu ZM, Wenig L, Jin X, et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain.* 2010;133:3510-8.
- Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet.* 2011;89:121-30.
- García-Murias M, Quintáns B, Arias M, Sexias AI, Cacheiro P, Tarrío R, et al. 'Costa da Morte' ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain.* 2012;135:1423-35.
- Ikeda Y, Ohta Y, Kurata T, Shiro Y, Takao Y, Abe K. Acoustic impairment is a distinguishable clinical feature of Asidan/SCA36. *J Neurol Sci.* 2013;324:109-12.
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011;72:257-68.
- Arias M, Quintáns B, García-Murias M, Sobrido MJ, Adam MJ, Ardinger HH, et al. Spinocerebellar ataxia type 36. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, eds. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (USA): University of Washington; 1993-2019.
- McEachin ZT, Gendron TF, Raj N, García-Murias M, Banerjee A, Purcell RH, et al. Chimeric peptide species contribute to divergent dipeptide repeat pathology in c9ALS/FTD and SCA36. *Neuron.* 2020;107:292-305.
- Todd TW, McEachin ZT, Chew J, Burch AR, Jansen-West K, Tong J, et al. Hexanucleotide repeat expansions in c9FTD/ALS and SCA36 confer selective patterns of neurodegeneration in vivo. *Cell Rep.* 2020;31:107616.
- Aguilar P, Pardo J, Arias M, Quintáns B, Fernández-Prieto M, Martínez-Regueiro R, et al. PET and MRI detection of early and progressive neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 36. *Mov Disord.* 2017;32:264-73.
- Martínez-Regueiro R, Arias M, Cruz R, Quintáns B,

- Labella-Caballero T, et al. Cerebellar cognitive affective syndrome in Costa da Morte ataxia (SCA36). *Cerebellum*. 2020;19:501-9.
27. Martínez-Regueiro R. Caracterización del perfil neuropsicológico de la SCA36 y adaptación al español de una herramienta de cribado del síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso [tesis doctoral]. Santiago de Compostela: USC; 2020.
28. Hoche F, Guell X, Vangel MG, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*. 2018;141:248-70.
29. Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. En: Subramony SH, Dürr A, eds. *Ataxic disorders. Handbook of clinical neurology*. Vol. 103. 3rd series. Edimburgo: Elsevier; 2011. p. 225-48.
30. Matsuura T, Ranum LPW, Volpini V, Pandolfo M, Sasaki H, Tashiro K, et al. Spinocerebellar ataxia type 10 is rare in populations other than Mexicans. *Neurology*. 2002;58:983-4.
31. Johansson J, Forsgren L, Sandgren O, Brice A, Holmgren G, Holmberg M. Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. *Hum Mol Genet*. 1998;7:171-6.
32. Infante J, Combarros O, Volpini V, Corral J, Llorca J, Berciano J. Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005;111:391-9.
33. Sugihara K, Maruyama H, Morino H, Miyamoto R, Ueno H, Matsumoto M, et al. The clinical characteristics of spinocerebellar ataxia 36: a study of 2121 Japanese ataxia patients. *Movement Disorders*. 2012;27:1158-63.
34. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo S-H, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, et al. Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:464-71.
35. Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, et al. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology*. 2010;74:839-45.
36. Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14:985-91.
37. Rey M. *El mal sin cura de A Costa da Morte, SCA36*. [s.l.]: Libros.com; 2018.