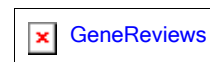


Funded by the NIH • Developed at the University of Washington, Seattle



Traducida al español por <http://www.ataxiatelangiectasia.es>

# Ataxia con Apraxia Oculomotora de Tipo 2

[AOA2]

---

**Autores:** Maria-Céu Moreira, MS, PhD  
Michel Koenig, MD, PhD

[Sobre los Autores](#)

**Publicación inicial:** 15 de Noviembre de 2004  
**Última revisión:** 31 de Mayo 2005

---

## Resumen

**Características de la enfermedad.** La Ataxia con apraxia oculomotora de tipo 2 (AOA2) se caracteriza por iniciarse entre los 10 y 22 años de vida, atrofia cerebelar, neuropatía axonal sensorimotora, apraxia oculomotora y concentraciones elevadas de alfa-fetoproteína.

**Diagnósticos/pruebas.** El diagnóstico de AOA2 se fundamenta en los hallazgos clínicos y bioquímicos, incluyendo historia familiar y exclusión del diagnóstico de ataxia-telangiectasia y AOA1. AOA2 se asocia con mutaciones en el gen *SETX*, que codifica la proteína senataxina. Se encuentran disponibles pruebas de genética molecular con una base clínica.

**Consejo genético.** La AOA2 se hereda de forma autosómica recesiva. Los hermanos de un individuo afectado tienen un 25% de probabilidades de estar afectados, un 50% de ser portadores asintomáticos y un 25% de probabilidades de no estar afectado. No existe diagnóstico prenatal disponible.

---

## Diagnóstico

### Diagnóstico Clínico

La ataxia con apraxia oculomotora de tipo 2 (AOA2) se sospecha en individuos que muestran [[Moreira et al 2004](#)]:

- Ataxia Cerebelar
- Apraxia oculomotora (en ~47% de los individuos)
- Arreflexia and posteriormente neuropatía sensitivo-motora periférica axonal (93% de los individuos)
- Inicio entre 10 y 22 años
- Progresión lenta
- Ausencia de afectación cardíaca, predisposición al cáncer o inmunodeficiencia y telangiectasias

ausentes o raras.

- Historia familiar consistente con herencia autosómica recesiva.

**MRI.** Atrofia cerebelar con búlbulos raquídeos preservados está presente en todos los individuos afectados. [Moreira et al 2004].

## Pruebas diagnósticas

Los hallazgos de laboratorio que pueden utilizarse para establecer el diagnóstico de AOA2 en un individuo sintomático:

- **Concentración de alfa-fetoproteína sérica.** La concentración de AFP está incrementada (>20 ng/mL) en el 86% de los individuos [Moreira et al 2004]. La concentración sérica de AFP varía en el tiempo y es más baja que la observada habitualmente en la ataxia-telangiectasia [Le Ber et al 2004].
- **Concentración de colesterol total sérico.** La concentración de colesterol total está incrementada (>5.6 mmol/L) entorno al 50% de los individuos [Le Ber et al 2004].
- **Concentración de creatín quinasa sérica (CK)** Está elevada en algunos individuos afectados y elevación de las inmunoglobulinas (IgG and A) se ha encontrado en varias familias [Watanabe et al 1998, Le Ber et al 2004].
- **Neuropatología.** La biopsia nerviosa confirma la neuropatía axonal.

## Pruebas de Genética Molecular

*GeneReviews designa a una prueba de genética molecular como disponible solamente si la prueba está listada en el GeneTests Laboratory Directory (Directorio de laboratorios de ensayos genéticos) en al menos un laboratorio US CLIA-certificado o un laboratorio clínico de fuera de los Estados Unidos. GeneTest no verifica información independientemente de la provista por los laboratorios y no garantiza ningún aspecto de un trabajo de laboratorio; el listado en GeneTest no implica que los laboratorios cumplan con la acreditación, licencias o leyes de patente. Los clínicos deben comunicar directamente con los laboratorios para verificar la información. —ED.*

**Gen.** *SETX* es el único gen conocido en la actualidad asociado con AOA2 [Moreira et al 2004].

## Pruebas de genética molecular : Método Clínico

- **Análisis de la secuencia.** La secuenciación directa de la secuencia codificante de *SETX*, secuencias en los flancos de la intrónica, y una parte de 5' and 3' UTRs o escudriñeo de mutaciones por métodos como el polimorfismo de conformación de cadena individual (SSCP) seguido por la secuenciación bidireccional de variantes electroforéticas ha identificado mutaciones en familias de Argelia, Canadá, Cabo Verde, Francia, Japón, Pakistán, Portugal, España, Túnez, Turquía, Reino Unido, y Vietnam [Moreira et al 2004]. La tasa de detección de mutaciones no ha sido descrita aún.

[Tabla 1](#) resumen las pruebas de genética molecular para esta enfermedad.

**Tabla 1. Pruebas de Genética Molecular Utilizados en Ataxia con Apraxia Oculomotora de Tipo 2**

Método de la	Mutaciones Detectadas	Tasa de Mutaciones	Disponibilidad del
--------------	-----------------------	--------------------	--------------------

prueba		Detectadas	test
Análisis de la secuencia	Alteraciones de la secuencia en <i>SETX</i>	Desconocido	Clinical <input type="checkbox"/> Testing

**Interpretación de resultados.** Para aspectos a considerar en la interpretación del análisis de resultados de la secuencia *sequence*, pulsar [aquí](#).

## Desórdenes (Alélicos) Genéticamente Relacionados

La esclerosis lateral amiotrófica juvenil (ELA4) (también conocida como "neuropatía motora distal hereditaria" con afectación piramidal o dHMN) está asociada con tres mutaciones diferentes sin sentido (T3I, L389S, and R2136H) en *SETX* [[Chen et al 2004](#)]. ELA4 es una forma rara autosómica dominante de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) caracterizada por debilidad muscular distal severa y atrofia, sensaciones normales y signos piramidales asociados con degeneración de neuronas motoras en el cerebro y médula espinal. Los individuos afectados con ELA4 usualmente comienzan a presentarla antes de los 25 años de edad, con una velocidad de progresión lenta, preservación del bulbo y músculos respiratorios, y una esperanza de vida normal [[Chance et al 1998](#), [Rabin et al 1999](#), [De Jonghe et al 2002](#), [Chen et al 2004](#)].

## Descripción clínica

### Historia Natural

La ataxia es el primer signo de AOA2 y es la principal causa de temprana discapacidad en el curso de la enfermedad. Más tarde, la neuropatía sensitivo-motora, particularmente en las extremidades inferiores, juega un papel significativo en la progresión de la enfermedad.

**Ataxia cerebelar.** Tras un periodo inicial de desarrollo normal, todos los individuos con AOA2 muestran signos de ataxia cerebelar ataxia, con un desequilibrio en la marcha que progresa lentamente [[Watanabe et al 1998](#), [Bomont et al 2000](#), [Nemeth et al 2000](#), [Le Ber et al 2004](#)]. Los primeros síntomas son reconocidos por primera vez a edades comprendidas entre los 10 y 22 años (media 15.6 años) [[Moreira et al 2004](#)].

**Neuropatía.** Sobre el 90% de los individuos con AOA2 tienen neuropatía sensitivo-motora (abolición o disminución de los reflejos en los tendones y déficit sensitivo-motor) [[Moreira et al 2004](#)].

**Apraxia Oculomotora .** La apraxia oculomotora está presente en el 50% de los individuos [[Moreira et al 2004](#)]. Se caracteriza por una disociación de los movimientos ojo-cabeza en la condición de "cabeza libre", en la cual la cabeza alcanza el objetivo lateral antes que los ojos" [[Le Ber et al 2004](#)]. Persecución sacádica y nistagmo evocado por la mirada fija también se han observado en varios individuos [[Nemeth et al 2000](#), [Le Ber et al 2004](#)].

**Trastornos del movimiento.** Posturas distónicas de las manos, movimientos coréicos y temblor de cabeza o posturan han sido observados en cerca del 20% de individuos [[Nemeth et al 2000](#), [Le Ber et al 2004](#)]. La severidad del trastorno del movimiento persiste en individuos con AOA2 en contraste al observado en los individuos con AOA1, en los que el corea tiende a desaparecer con el tiempo [[Le Ber et al 2003](#), [Le Ber et al 2004](#)].

**Intelecto.** Alteraciones cognitivas medias están presentes en algunos individuos [[Le Ber et al 2004](#)], pero ninguno tiene un retraso mental severo o demencia, incluso después de una larga duración de la enfermedad [[Le Ber et al 2004](#)].

**Otros** Pérdida sensorial profunda, reflejo extensor plantar, dificultades al tragar y alteraciones en los esfínteres se han visto en algunos individuos [[Le Ber et al 2004](#)]. Ningún signo de implicación extraneurológica es evidente.

**Esperanza de vida.** En la cohorte de individuos estudiados [Moreira et al \(2004\)](#), la duración de la enfermedad se encuentra dentro de un rango que va de los dos a los 51 años, con un máximo de edad en el último examen de 65 años.

## Correlaciones Genotipo-Fenotipo

No se ha establecido ninguna relación obvia genotipo-fenotipo.

## Nomenclatura

AOA2 fue conocida inicialmente como "ataxia con inicio tardío y altos niveles de alfa-fetoproteína."

## Prevalencia

Ningún estudio de prevalencia ha sido realizado.

## Diagnóstico Diferencial

*For current information on availability of genetic testing for disorders included in this section, see [GeneTests Laboratory Directory](#). —ED.*

**Infancia.** El diagnóstico de AOA2 puede ser difícil de establecer en niños jóvenes debido a que todos los hallazgos de la enfermedad no están presente o son aparentes. AOA2 en la infancia necesita ser distinguida de los siguientes desórdenes:

- [AOA1](#) es una ataxia cerebelar progresiva caracterizada por inicio en la infancia (entre dos y 15 años)[[Moreira et al 2004](#)]), seguida de apraxia oculomotora, que es usualmente advertida unos pocos años después del inicio de la ataxia, y progresas a oftalmoplegia externa. La mayoría de los individuos con AOA1 tiene arreflexia generalizada seguido de neuropatía periférica y cuadriplegia con pérdida de la ambulación entre los 7 y 10 años después del inicio. [[Tachi et al 2000](#), [Barbot et al 2001](#), [Le Ber et al 2003](#), [Tranchant et al 2003](#)]. Alteraciones cognitivas de distinto grado son observadas en individuos de diferentes orígenes étnicos, mientras que en otros, el intelecto permanece normal. [[Tachi et al 2000](#); [Moreira, Barbot, Tachi, Kozuka, Mendonca et al 2001](#); [Le Ber et al 2003](#); [Shimazaki et al 2002](#); [Sekijima et al 2003](#)]. Tras una larga duración de la enfermedad (>15 años), se observa una concentración baja de albúmina y una alta concentración de colesterol total en suero [[Tachi et al 2000](#); [Moreira, Barbot, Tachi, Kozuka, Uchida et al 2001](#)]. AOA1 está causada por mutaciones en *APTX*, el gen que codifica la aprataxina [[Moreira, Barbot, Tachi, Kozuka, Uchida et al 2001](#); [Date et al 2001](#)].
- Cuando la apraxia oculomotora y/o altas concentraciones de alfa-fetoproteína está presente, [ataxia-telangiectasia](#) (causada por mutaciones en *ATM*) y trastornos similares a la ataxia-telangiectasia (causados por mutaciones en *MRE11A*) deben considerarse.

## Adolescencia

- [Ataxia de Friedreich](#) (FRDA) puede excluirse sobre una base clínica, dado que la apraxia oculomotora no se observa en FRDA y la atrofia cerebelar no se observa en MRI en las fases tempranas de la FRDA. Pruebas de genética molecular del gen *FRDA* puede detectar mutaciones en virtualmente el 100% de los individuos afectados.
- [Ataxia con deficiencia de vitamina E](#) (AVED) y deficiencia de Q10 [[Musumeci et al 2001](#)]

deben ser considerados ya que pueden ser tratados.

## Adultos

- En casos simples (p.ej., individuos sin historia familiar de AOA2), la posibilidad de AOA2, la posibilidad de [ataxia espinocerebelar de tipo 2](#) (SCA2) (a forma dominante de ataxia que también asocia ataxia cerebelar con movimientos oculares lentos) pueden ser excluidos por pruebas de genética molecular del gen *SCA2* [[Wadia & Swami 1971](#), [Orozco Diaz et al 1990](#), [Pulst et al 1996](#)].

## Manejo

### Evaluación en el Diagnóstico Inicial para establecer la extensión de la enfermedad

- Examen de la función cognitiva
- Examen de la función de los nervios craneales
- Examen Neurológico incluyendo seguimiento de la marcha y ataxia en las extremidades, coordinación, tono, fuerza, reflejos y percepción sensorial.
- Examen Oculomotor

### Tratamiento de las manifestaciones

- La fisioterapia puede ser útil, particularmente para discapacidades resultantes de la neuropatía periférica.
- La silla de ruedas se usualmente necesaria para la movilidad entorno a los 30 años.
- Apoyo Educativo (como para el uso de ordenadores con reconocimiento del habla y teclados especiales para escribir) deberían proveerse para compensar las dificultades en la lectura (causada por la apraxia oculomotora) y en la escritura (causada por la ataxia en las extremidades superiores).

### Vigilancia

Las visitas rutinarias al neurólogo de los afectados son recomendables.

### Terapias en Investigación

Buscar en [ClinicalTrials.gov](#) para acceder a información sobre ensayos clínicos para una amplia variedad de enfermedades y condiciones.

## Consejo Genético

*Genetic counseling is the process of providing individuals and families with information on the nature, inheritance, and implications of genetic disorders to help them make informed medical and personal decisions. The following section deals with genetic risk assessment and the use of family history and genetic testing to clarify genetic status for family members. This section is not meant to address all personal, cultural, or ethical issues that individuals may face or to substitute for consultation with a genetics professional. —ED.*

### Modo de herencia

La AOA2 se hereda de forma autosómica recesiva.

## Riesgo para los miembros de la familia

### Padres del afectado

- Los padres de un afectado son heterocigotos obligados y por tanto son portadores de un alelo mutado.
- Los heterocigotos (portadores) son asintomáticos.

### Hermanos de los afectados

- A la concepción, los hermanos de un individuo afectado tienen un 25% de probabilidades de estar afectados, a 50% de posibilidades de ser portadores asintomáticos y un 25% de no estar afectados y no ser portadores.
- Una vez que se conoce el riesgo para un hermano no afectado, el riesgo de ser portador es de 2/3.
- Heterocigotos(portadores) son asintomáticos.

**Hijos de afectados.** No se conoce de ningún individuo con AOA2 que se haya reproducido.

**Otros miembros de la familia del afectado.** Los tíos de los afectados tienen una riesgo del 50% de ser portadores.

### Detección de portadores


Pruebas para portadores para los miembros de una familia con riesgo son posibles sobre la base clínica de que una de las mutaciones han sido identificadas en el afectado.

### Aspectos Relacionados con el Consejo Genético

**Planificación familiar.** El tiempo óptimo para la determinación del riesgo genético y la clarificación del estatus de portadores es antes del embarazo.

**Bancos de DNA.** Consisten en el almacenamiento de DNA (típicamente extraídos desde células blancas de la sangre) para su posible uso futuro. Gracias a lo cual la metodología de ensayo y nuestra comprensión de los genes y mutaciones y la enfermedad mejorará en el futuro, debería considerarse el proporcionar material a bancos de DNA, particularmente cuando no hay disponibilidad de ensayos genético moleculares. Ver DNA Banking para una lista de laboratorios que ofrecen este servicio.

### Diagnóstico prenatal

Ningún laboratorio ofrece diagnóstico prenatal de la AOA2 aparece listado en el directorio de laboratorios GeneTests. Sin embargo, el diagnóstico prenatal puede estar disponible para las familias en las que las mutaciones causantes de la enfermedad han sido identificadas en un miembro afectado de la familia en un laboratorio de investigación o clínico. Para laboratorios que ofrecen diagnóstico prenatal, ver  Testing .

## Genética Molecular

*La información en las tablas de Genética Molecular puede diferir de la del texto; las tablas pueden contener una información más reciente. —ED.*

### Genética Molecular de Ataxia con Apraxia Oculomotora Tipo 2

Locus Name	Gene Symbol	Chromosomal Locus	Protein Name
AOA2	<i>SETX</i>	9q34	Probable helicase senataxin

Data are compiled from the following standard references: Gene symbol from [HUGO](#); chromosomal locus, locus name, critical region, complementation group from [OMIM](#); protein name from [Swiss-Prot](#).

### OMIM Entradas para Ataxia con Apraxia Oculomotora Tipo 2

<a href="#">606002</a> SPINOCEREBELLAR ATAXIA, AUTOSOMAL RECESSIVE 1; SCAR1
<a href="#">608465</a> SENATAXIN

### Genomic Databases for Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2

Gene Symbol	Entrez Gene	HGMD	GeneCards	GenAtlas
<i>SETX</i>	<a href="#">608465</a>	<a href="#">SETX</a>	<a href="#">SETX</a>	<a href="#">SETX</a>

For a description of the genomic databases listed, click [here](#).

**Normal allelic variants:** *SETX* is composed of 24 coding exons. To date, five polymorphisms localized in exon 8 have been identified: 3147C>T, 3455G>T, 3576T>G, 3754G>A, and 4156G>A.

**Pathologic allelic variants:** To date, 15 mutations have been found in 15 families from 12 countries ([Table 2](#)).

**Table 2. *SETX* Mutations Identified in Individuals with AOA2**

Exon	Mutation	Nt Position	Nt Change	Predicted Effect on Senataxin
6	Frameshift after C292	879	DelT	Frameshift; truncation
	W305C	915	TGG>TGT	Missense
	R332W	994	CGG>TGG	Missense
8	P413L	1238	CCT>CTT	Missense
	R788X	2332	CGA>TGA	Nonsense; truncation
	Q868X	2602	CAA>TAA	Nonsense; truncation
	Frameshift after L874	2622-2625	DelAGTT	Frameshift; truncation
	Frameshift after Q988	2966-2970	DelGGAAA	Frameshift; truncation
	R1363X	4087	CGA>TGA	Nonsense; truncation
	Q1441X	4321	CAG>TAG	Nonsense; truncation
	Frameshift after I1690	5070	InsT	Frameshift; truncation
	Frameshift after L1750	5249	InsT	Frameshift; truncation



	Frameshift after N1754	5264	DelC	Frameshift; truncation
	F1756S	5267	TTT>TCT	Missense
18	P2213L	6638	CCG>CTG	Missense

[Moreira et al 2004](#)

**Normal gene product:** *SETX* encodes a newly identified and ubiquitously expressed 2,677-amino-acid protein named senataxin. Senataxin is composed of four regions: an N-terminal region that shares homologies with the fungal Sen1p proteins; a second region that is not conserved; a third region that contains a classic seven-motif domain found in the superfamily 1 of helicases; and a C-terminal region that is not conserved [[Moreira et al 2004](#)].

*Saccharomyces cerevisiae* Sen1p is involved in splicing and termination of tRNA, small nuclear and nucleolar RNAs, and has RNA helicase activity encoded by its C-terminal domain [[Ursic et al 1997](#), [Rasmussen & Culbertson 1998](#), [Kim et al 1999](#)]. The first reported *Schizosaccharomyces pombe* Sen1p encoded by chromosome I. *S. pombe* has two *Sen1* genes and has both RNA and DNA helicase activities [[Kim et al 1999](#)]. The helicase domain of senataxin and the Sen1p proteins share significant similarity with two other members of the DExxQ-box family of helicases [[Moreira et al 2004](#)]: RENT1/Upf1, involved in nonsense-mediated RNA decay [[Wang et al 2001](#)] and IGHMBP2, defective in spinal muscular atrophy with respiratory distress [SMARD1; [Grohmann et al 2001](#)] and in mouse neuromuscular degeneration [[Cox et al 1998](#)]. SMARD1 is a human disease characterized by dysfunction and progressive loss of alpha-motor neurons in the anterior horn of the spinal cord, leading to neurogenic muscular atrophy with subsequent symmetric muscle weakness of the trunk and limbs [[Grohmann et al 2001](#)]. Life-threatening respiratory distress with clinical and radiological evidence of unilateral or bilateral paralysis of the diaphragm is the most important presenting symptom of this disease [[Grohmann et al 2001](#)].

Upf1 proteins have RNA helicase activity, but IGHMBP2 was initially identified as a DNA binding protein with transcriptional transactivating properties [[Mizuta et al 1993](#)]. It is therefore possible that, like *S. pombe* Sen1p-1, senataxin has both RNA and DNA helicase activities and that senataxin acts in a DNA repair pathway, like several other proteins mutated in autosomal recessive cerebellar ataxias, for example, ataxia-telangiectasia [[Shiloh 2003](#)], ataxia with oculomotor apraxia type 1 [[Moreira, Barbot, Tachi, Kozuka, Uchida et al 2001](#)], ataxia-telangiectasia-like disorder [[Stewart et al 1999](#)], and spinocerebellar ataxia with peripheral neuropathy 1 [[Takashima et al 2002](#)]. The results also suggest that senataxin might be a nuclear RNA helicase with a role in the splicing machinery and that the molecular pathology of AOA2 may share features with spinal muscular atrophy and spinal muscular atrophy with respiratory distress.

## Resources

*GeneReviews* provides information about selected national organizations and resources for the benefit of the reader. *GeneReviews* is not responsible for information provided by other organizations. -ED.

- **euro-ataxia (European Federation of Hereditary Ataxias)**  
Boherboy Dunlavin  
Co Wicklow  
Ireland  
**Phone:** +353 45 401218  
**Fax:** +353 45 401371  
**Email:** mary.kearneyl@euro-ataxia.org  
[www.euro-ataxia.org](http://www.euro-ataxia.org)



- **International Network of Ataxia Friends (INTERNAF)**  
[www.internaf.org](http://www.internaf.org)
- **National Ataxia Foundation**  
2600 Fernbrook Lane Suite 119  
Minneapolis MN 55447  
**Phone:** 763-553-0020  
**Fax:** 763-553-0167  
**Email:** [naf@ataxia.org](mailto:naf@ataxia.org)  
[www.ataxia.org](http://www.ataxia.org)
- **WE MOVE (Worldwide Education and Awareness for Movement Disorders)**  
  
204 West 84th Street  
New York NY 10024  
**Phone:** 800-437-MOV2 (800-437-6683)  
**Fax:** 212-875-8389  
**Email:** [wemove@wemove.org](mailto:wemove@wemove.org)  
[www.wemove.org](http://www.wemove.org)



[Resources Printable Copy](#)

## References



[Topic Search](#)

### Published Statements and Policies Regarding Genetic Testing

No specific guidelines regarding genetic testing for this disorder have been developed.

### Literature Cited

- Barbot C, Coutinho P, Choro R, Ferreira C, Barros J, Fineza I, Dias K, Monteiro J, Guimaraes A, Mendonca P, do Ceu Moreira M, Sequeiros J (2001) Recessive ataxia with ocular apraxia: review of 22 Portuguese patients. *Arch Neurol* 58:201-5 [[Medline](#)]
- Bomont P, Watanabe M, Gershoni-Barush R, Shizuka M, Tanaka M, Sugano J, Guiraud-Chaumeil C, Koenig M (2000) Homozygosity mapping of spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy and peripheral neuropathy to 9q33-34, and with hearing impairment and optic atrophy to 6p21-23. *Eur J Hum Genet* 8:986-90 [[Medline](#)]
- Chance PF, Rabin BA, Ryan SG, Ding Y, Scavina M, Crain B, Griffin JW, Cornblath DR (1998) Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 62:633-40 [[Medline](#)]
- Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, Blair IP, Puls I, Irobi J, Dierick I, Abel A, Kennerson ML, Rabin BA, Nicholson GA, Auer-Grumbach M, Wagner K, De Jonghe P, Griffin JW, Fischbeck KH, Timmerman V, Cornblath DR, Chance PF (2004) DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 74:1128-35 [[Medline](#)]

- Cox GA, Mahaffey CL, Frankel WN (1998) Identification of the mouse neuromuscular degeneration gene and mapping of a second site suppressor allele. *Neuron* 21:1327-37 [[Medline](#)]
- Date H, Onodera O, Tanaka H, Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R, Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T, Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y, Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M, Fukuhara N, Saito K, Sugano S, Tsuji S (2001) Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene. *Nat Genet* 29:184-8 [[Medline](#)]
- De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J, Wagner K, Plecko B, Kennerson M, Zhu D, De Vriendt E, Van Gerwen V, Nicholson G, Hartung HP, Timmerman V (2002) Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain* 125:1320-5 [[Medline](#)]
- Grohmann K, Schuelke M, Diers A, Hoffmann K, Lucke B, Adams C, Bertini E, Leonhardt-Horti H, Muntoni F, Ouvrier R, Pfeufer A, Rossi R, Van Maldergem L, Wilmshurst JM, Wienker TF, Sendtner M, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Hubner C (2001) Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet* 29:75-7 [[Medline](#)]
- Kim HD, Choe J, Seo YS (1999) The sen1(+) gene of *Schizosaccharomyces pombe*, a homologue of budding yeast SEN1, encodes an RNA and DNA helicase. *Biochemistry* 38:14697-710 [[Medline](#)]
- Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Pechoux S, Guimaraes J, Benomar A, Chamayou C, Goizet C, Moreira MC, Klur S, Yahyaoui M, Agid Y, Koenig M, Stevanin G, Brice A, Durr A (2004) Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain* 127:759-67 [[Medline](#)]
- Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, Tardieu M, Said G, Habert MO, Demarquay G, Tannier C, Beis JM, Brice A, Koenig M, Durr A (2003) Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 126:2761-72 [[Medline](#)]
- Mizuta TR, Fukita Y, Miyoshi T, Shimizu A, Honjo T (1993) Isolation of cDNA encoding a binding protein specific to 5'-phosphorylated single-stranded DNA with G-rich sequences. *Nucleic Acids Res* 21:1761-6 [[Medline](#)]
- Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Mendonca P, Barros J, Coutinho P, Sequeiros J, Koenig M (2001) Homozygosity mapping of Portuguese and Japanese forms of ataxia-oculomotor apraxia to 9p13, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 68:501-8 [[Medline](#)]
- Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T, Mendonca P, Costa M, Barros J, Yanagisawa T, Watanabe M, Ikeda Y, Aoki M, Nagata T, Coutinho P, Sequeiros J, Koenig M (2001) The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin. *Nat Genet* 29:189-93 [[Medline](#)]
- Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimaraes J, Mendonca P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Durr A, Warter JM, Koenig M (2004) Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in

ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet* 36:225-7 [[Medline](#)]

- 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 (2001) Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 56:849-55 [[Medline](#)]
- Nemeth AH, Bochukova E, Dunne E, Huson SM, Elston J, Hannan MA, Jackson M, Chapman CJ, Taylor AM (2000) Autosomal recessive cerebellar ataxia with oculomotor apraxia (ataxia-telangiectasia-like syndrome) is linked to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 67:1320-6 [[Medline](#)]
- Orozco Diaz G, Nodarse Fleites A, Cordoves Sagaz R, Auburger G (1990) Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology* 40:1369-75 [[Medline](#)]
- Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, Pearlman S, Starkman S, Orozco-Diaz G, Lunkes A, DeJong P, Rouleau GA, Auburger G, Korenberg JR, Figueroa C, Sahba S (1996) Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14:269-76 [[Medline](#)]
- Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, Scavina M, Chance PF, Cornblath DR (1999) Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 122 (Pt 8):1539-50 [[Medline](#)]
- Rasmussen TP and Culbertson MR (1998) The putative nucleic acid helicase Sen1p is required for formation and stability of termini and for maximal rates of synthesis and levels of accumulation of small nucleolar RNAs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 18:6885-96 [[Medline](#)]
- Sekijima Y, Hashimoto T, Onodera O, Date H, Okano T, Naito K, Tsuji S, Ikeda S (2003) Severe generalized dystonia as a presentation of a patient with aprataxin gene mutation. *Mov Disord* 18:1198-200 [[Medline](#)]
- Shiloh Y (2003) ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer* 3:155-68 [[Medline](#)]
- Shimazaki H, Takiyama Y, Sakoe K, Ikeguchi K, Nijima K, Kaneko J, Namekawa M, Ogawa T, Date H, Tsuji S, Nakano I, Nishizawa M (2002) Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia: the aprataxin gene mutations. *Neurology* 59:590-5 [[Medline](#)]
- Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, Bressan DA, Kaplan MI, Jaspers NG, Raams A, Byrd PJ, Petrini JH, Taylor AM (1999) The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 99:577-87 [[Medline](#)]
- Tachi N, Kozuka N, Ohya K, Chiba S, Sasaki K (2000) Hereditary cerebellar ataxia with peripheral neuropathy and mental retardation. *Eur Neurol* 43:82-7 [[Medline](#)]
- Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MA, Armstrong D, Mao Y, Quijcho FA, Roa BB, Nakagawa M, Stockton DW, Lupski JR (2002) Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet* 32:267-72 [[Medline](#)]
- Tranchant C, Fleury M, Moreira MC, Koenig M, Warter JM (2003) Phenotypic variability of aprataxin gene mutations. *Neurology* 60:868-70 [[Medline](#)]
- Ursic D, Himmel KL, Gurley KA, Webb F, Culbertson MR (1997) The yeast SEN1 gene is

required for the processing of diverse RNA classes. *Nucleic Acids Res* 25:4778-85 [[Medline](#)]

- Wadia NH and Swami RK (1971) A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain* 94:359-74 [[Medline](#)]
- Wang W, Czaplinski K, Rao Y, Peltz SW (2001) The role of Upf proteins in modulating the translation read-through of nonsense-containing transcripts. *EMBO J* 20:880-90 [[Medline](#)]
- Watanabe M, Sugai Y, Concannon P, Koenig M, Schmitt M, Sato M, Shizuka M, Mizushima K, Ikeda Y, Tomidokoro Y, Okamoto K, Shoji M (1998) Familial spinocerebellar ataxia with cerebellar atrophy, peripheral neuropathy, and elevated level of serum creatine kinase, gamma-globulin, and alpha-fetoprotein. *Ann Neurol* 44:265-9 [[Medline](#)]

## Suggested Readings

- Caldecott KW (2003) DNA single-strand break repair and spinocerebellar ataxia. *Cell* 112:7-10 [[Medline](#)]
- Gueven N, Becherel OJ, Kijas AW, Chen P, Howe O, Rudolph JH, Gatti R, Date H, Onodera O, Taucher-Scholz G, Lavin MF (2004) Aprataxin, a novel protein that protects against genotoxic stress. *Hum Mol Genet* 13:1081-93 [[Medline](#)]
- Sano Y, Date H, Igarashi S, Onodera O, Oyake M, Takahashi T, Hayashi S, Morimatsu M, Takahashi H, Makifuchi T, Fukuhara N, Tsuji S (2004) Aprataxin, the causative protein for EA/OH is a nuclear protein with a potential role as a DNA repair protein. *Ann Neurol* 55:241-9 [[Medline](#)]
- Sekijima Y, Ohara S, Nakagawa S, Tabata K, Yoshida K, Ishigame H, Shimizu Y, Yanagisawa N (1998) Hereditary motor and sensory neuropathy associated with cerebellar atrophy (HMSNCA): clinical and neuropathological features of a Japanese family. *J Neurol Sci* 158:30-7 [[Medline](#)]

## Author Information

Maria-Céu Moreira, MS, PhD  
Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire  
Michel Koenig, MD, PhD  
Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire  
CNRS/INSERM/Université Louis-Pasteur

## Acknowledgments

The authors wish to thank all patients and their families for their collaboration, as well as all the physicians involved in the clinical study of the families. Genetic studies were supported by funds from the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Portuguese Ministry of Science), the Portuguese Ministry of Health (projects STRDA/C/SAU/277/92 and PECS/C/SAU/219/95), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, the Centre National de la Recherche Scientifique, the Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (PHRC regional), and the GIS-Maladies Rares (SPATAX Research Network. Grant 4MR12FA004DS). M.C.M. has a post-graduate fellowship SFRH/BPD/11502/2002 from Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Portuguese Ministry of Science).

## Revision History

- 31 May 2005 (mcm) Revision: Sequence analysis clinically available
- 15 November 2004 (me) Review posted to live Web site
- 23 June 2004 (mcm) Original submission

---

[Contact](#)  
[GeneTests](#)

[Copyright© 1993-2006, All Rights Reserved](#)  
[University of Washington, Seattle](#)  
[Terms of Use](#)

---

[Funding Support](#)  
[National Library of Medicine, NIH](#)  
[National Human Genome Research Institute, NIH](#)

[Sponsoring Institution](#)  
[University of Washington](#)  
Seattle, Washington