

**Título:** Caracterización clínico-epidemiológica de enfermos y descendientes con riesgo de Ataxia Espinocerebelosa tipo 2 en Cuba.

**Autores:** Dr. C. Gilberto Sánchez Cruz ([gsanchez.mtz@infomed.sld.cu](mailto:gsanchez.mtz@infomed.sld.cu))

**Autores con igual contribución:** Dr. C. Luis C. Velázquez Pérez, Lic. Nalia Canales Ochoa, Lic. Mirtha Ramírez Reyes, Dr. Karel Escalona Batallán, Dra. Mercedes Velázquez Manresa, Dr. C. Luis E. Almaguer Mederos, Ms. C. Dannys Coello Almarales, Lic. Yanepsa González Zaldivar, Lic. José M. Laffita Mesa, Ms. C. Dennis Almaguer Gotay, Lic. Julio C. Rodríguez Díaz, Lic. Roberto Rodríguez Labrada, Dr. Raúl Aguilera, Dr.C. Yaquelín Medrano Montejo.

**Centro de trabajo del autor principal:** Hospital Universitario “Comandante Faustino Pérez”, Matanzas.

### Premio en la instancia nacional del Concurso Premio Anual de la Salud 2012

#### RESUMEN

**Introducción:** El desconocimiento de la epidemiología de la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) en Cuba, y de los factores asociados a la intensidad del proceso neurodegenerativo, dificultan la planificación de los servicios de salud y el diseño de estrategias de intervención. Por tales razones se realizó la presente investigación con el objetivo de caracterizar el comportamiento epidemiológico, clínico y molecular de los enfermos y descendientes con riesgo de SCA2 a nivel nacional. **Sujetos y Método:** Se realizó un estudio observacional analítico transversal que incluyó el pesquisaje activo de enfermos y descendientes con riesgo, la evaluación clínica somática y autonómica, el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco y la caracterización molecular de la mutación. **Resultados:** La SCA2 representó el 86,71 % de los enfermos, demostrándose su origen ancestral en Holguín para el 95,50 % de los casos; la prevalencia nacional de portadores de la mutación fue de 10,58 por 100 mil habitantes. El 77,68 % de los enfermos presentó un síndrome disautonómico, corroborándose electrofisiológicamente una neuropatía autonómica cardíaca. El 80,39 % de las transmisiones intergeneracionales presentó inestabilidad meiótica del gen SCA2 mutado. La herencia materna incrementó en 39 veces el riesgo para morir antes de los 25 años de evolución (OR=39,00; IC al 95%=3,47-137,49; p=0,003). Los antecedentes connatales incrementaron el riesgo para el inicio temprano de la enfermedad (OR=5,21; IC al 95%=1,53-17,78; p=0,008). **Conclusiones:** La SCA2 se distribuye en todo el país. El

síndrome disautonómico forma parte del fenotipo clínico y electrofisiológico de la enfermedad. El tamaño de la mutación influye en la edad de inicio, la severidad clínica y la supervivencia, así como en la inestabilidad meiótica del gen. Los antecedentes perinatales aumentan el riesgo para el inicio temprano de los síntomas. El sexo del progenitor influye en la inestabilidad intergeneracional del gen y la supervivencia de la enfermedad.

**Palabras claves:** Ataxia cubana, Ataxia espinocerebelosa, Ataxia hereditaria, Disautonomías, SCA2.

## INTRODUCCIÓN

La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2, del inglés Spinocerebellar Ataxia type 2) constituye una de las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes más prevalentes <sup>(1)</sup>; en Holguín se reporta la mayor concentración de enfermos a nivel mundial <sup>(2)</sup>. Por tal razón, en dicha provincia existe una institución científica dedicada al desarrollo de investigaciones científicas y a brindar los programas de rehabilitación y de diagnóstico predictivo (prenatal y presintomático) para esa enfermedad <sup>(3, 4)</sup>.

La **Justificación** de la investigación se fundamentó en la necesidad de conocer la situación epidemiológica de la SCA2 en Cuba, para organizar la generalización a nivel nacional de los servicios asistenciales de neurorrehabilitación y diagnóstico predictivo. Por otro lado, era necesario identificar factores asociados a la intensidad de la neurodegeneración, con el fin de facilitar el asesoramiento genético y desarrollar investigaciones de carácter etiológico con vistas a encontrar blancos terapéuticos para la SCA2.

Este estudio se basó en el siguiente **Problema Científico:** *Desconocimiento del comportamiento epidemiológico de la SCA2 en todo el país y la insuficiente información sobre factores asociados a la intensidad neurodegenerativa de la enfermedad.* Esto dificultaba la generalización de los programas asistenciales y de los ensayos clínicos implementados en Holguín, así como la caracterización de la intensidad, la extensión y los factores asociados al daño neurodegenerativo.

La **Hipótesis** de trabajo se basó en los siguientes elementos: *la ataxia espinocerebelosa tipo 2 es una enfermedad autosómica dominante que prevalece en la provincia de Holguín, pero se distribuye en todo el país; el proceso neurodegenerativo afecta a múltiples estructuras del sistema nervioso, incluyendo las del sistema autónomo; y, la intensidad de la neurodegeneración se relaciona con la interacción de factores genéticos y no genéticos.*

## **OBJETIVOS**

### **General:**

- Caracterizar el comportamiento epidemiológico, clínico y molecular de los enfermos y descendientes con riesgo de SCA2 en Cuba durante el año 2005.

### **Específicos:**

1. Determinar los indicadores de morbilidad y mortalidad para la SCA2.
2. Describir las principales manifestaciones clínicas y moleculares de la SCA2.
3. Relacionar las variables clínicas y moleculares de la SCA2.
4. Identificar factores asociados a la edad de inicio y la severidad de la SCA2.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Diseño de la investigación**

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo transversal. La investigación se ejecutó en un periodo de 10 años; comenzó en el 2001 con la organización del pesquisaje nacional.

### **Sujetos estudiados**

El universo lo integraron los 6 026 individuos relacionados con la SCA2 que vivían en Cuba durante el período de estudio. De ellos, 578 estaban enfermos y 5 448 eran descendientes con riesgo (2 060 descendientes directos y 3 388 no directos).

Para el estudio genealógico se incluyó el total del universo. Para estimar la prevalencia de la mutación SCA2 se estudiaron molecularmente a 1 614 descendientes directos (78,35 %). Para el estudio clínico neurológico somático se estudió el 94,29 % de los enfermos (545 casos), excluyéndose los pacientes con otras enfermedades concomitantes. Para el estudio clínico y neurofisiológico del sistema nervioso autónomo (SNA) se estudió una muestra de 121 enfermos; se excluyeron los casos con alteraciones que afectan la función del SNA; para comparar los resultados del estudio neurofisiológico, también se estudió la variabilidad del ritmo cardíaco (VRC) en 121 sujetos controles pareados según sexo y edad ( $\pm 1$  año) con los enfermos. Para el estudio de la epidemiología genética se estudió molecularmente una muestra equiprobabilística de 906 individuos, 286 enfermos y 620 descendientes directos con riesgo de enfermar.

## **Técnicas y procedimientos de los estudios realizados**

En esta investigación se combinaron la pesquisa activa y el método clínico, el cual incluyó al estudio electrofisiológico de la VRC y a las técnicas de genética molecular como exámenes paraclínicos. Para el estudio genealógico se efectuó un pesquiasaje activo de enfermos y familiares con riesgo de SCA2 en todo el país, que finalizó con la confirmación molecular de la enfermedad; de 163 fallecidos con SCA2 se recolectó la información registrada en las historias clínicas y en los archivos de anatomía patológica. La evaluación clínica del sistema nervioso somático <sup>(5)</sup> y autonómico <sup>(6)</sup> se realizó según la metodología establecida por la Clínica Mayo; para cuantificar la intensidad de las alteraciones somáticas se aplicó la escala ICARS (del inglés International Cooperative Ataxia Rating Scale) <sup>(7)</sup> y para la autonómica la escala SCOPA (del inglés SCales for Outcomes in PArkinson's disease) <sup>(8)</sup>.

La VRC se estudió según la metodología del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología <sup>(9)</sup>; se obtuvo un registro electrocardiográfico continuo, con el equipo cubano Pasek-3. Para el estudio molecular se investigó el ADN nuclear; la región de interés del gen SCA2 (primer exón) se amplificó con la técnica de "Reacción en cadena de la polimerasa" (PCR) y la mutación SCA2 se cuantificó en un secuenciador de genes a través de la técnica "Análisis de fragmentos de ADN" <sup>(10)</sup>.

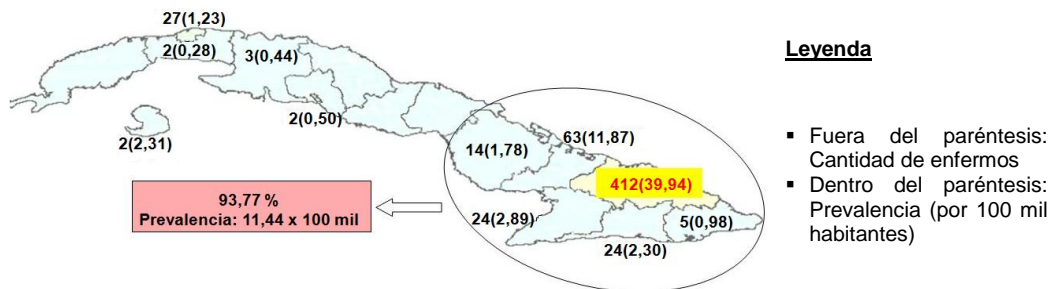
## **Análisis y procesamiento de la información**

Se utilizó el paquete estadístico "Statistics for Windows" (Release 6, 2003). Primeramente se realizaron diagramas de dispersión (Scatter plots) que demostró una distribución normal de las variables analizadas. Se calcularon indicadores epidemiológicos como las tasas de incidencia, de prevalencia (de enfermos y de la mutación), de mortalidad y de letalidad. Se efectuó el cálculo de medidas descriptivas para las variables cuantitativas y cualitativas. Para el cálculo de varianza se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes, verificándose el cumplimiento del presupuesto relativo a la homogeneidad de varianzas a través de la prueba de Levene; también se utilizó el test de separación de medias de Newman-Keuls para la edad de inicio de la enfermedad por generaciones. Se realizaron análisis de correlación simple, y de regresión lineal para evaluar la fuerza de relación existente entre las variables investigadas. Se calculó la razón de disparidad (OR) considerándose asociación significativa cuando el OR fue diferente a la unidad (no incluido en el rango de 1 a -1) y el intervalo de confianza al 95 % no incluyó el valor de dicha unidad. En todos los análisis se consideró significación estadística para valores de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Epidemiología de la SCA2 en Cuba

En Cuba se diagnosticaron 753 enfermos y 7 173 descendientes asintomáticos con diferentes tipos de ataxias hereditarias. A la SCA2 pertenecieron 578 enfermos y 5 448 descendientes con riesgo, agrupados en 106 familias; entre las ataxias autosómicas dominantes, estos representaron el 86,78 y el 83,89 %, respectivamente. Esto demuestra una elevada frecuencia de la SCA2 en Cuba con respecto a otras SCA, superando los reportes internacionales que oscilan entre el 15 % y el 30 % <sup>(1, 11)</sup>. La prevalencia de la SCA2, por 100 mil habitantes, fue de 5,14 enfermos y de 10,58 portadores de la mutación, superando las tasas internacionales reportadas para todas las SCA, que oscilan entre 3 y 5 enfermos por 100 mil habitantes <sup>(1, 11)</sup>. La elevada concentración de casos en Holguín se relaciona con el efecto fundador de la SCA2 <sup>(12)</sup>; el 95,50 % de los enfermos (552 casos) tuvo su origen ancestral en esa provincia.



**Figura 1. Distribución de los enfermos y prevalencia de la SCA2 en Cuba**

### Cuadro clínico de la SCA2

#### *Edad de inicio de los síntomas de la SCA2*

La edad de inicio se redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) de una generación con relación a la precedente, y correlacionó negativamente con el CAG expandido ( $r = -0,6735$ ;  $p = 0,0000$ ). Los enfermos con antecedentes perinatales aumentaron en 5,21 veces el riesgo para iniciar la enfermedad antes de los 25 años de edad ( $OR = 5,21$ ; intervalo de 1,53-17,78;  $p = 0,0080$ ).

La variabilidad en la edad de inicio se relaciona con la presencia de factores modificadores de la neurodegeneración, similar a otras enfermedades poliglutamínicas <sup>(1, 11)</sup>. En este caso, los antecedentes de sufrimiento fetal y bajo peso al nacer se asociaron con el inicio temprano de los síntomas; es probable que en esos casos exista una sobreactivación de las proteínas de señales para citoquinas relacionadas con la ataxina-2, las cuales se expresan en el cerebro en desarrollo <sup>(13)</sup>. El efecto del CAG expandido sobre la edad de inicio se

relaciona con la toxicidad de la ataxina-2 mutada <sup>(1)</sup>. El 90,14 % de los descendientes se anticipó en la edad de inicio con relación a la del progenitor; esta anticipación fue significativamente mayor en la herencia paterna ( $t=3,5888$ ;  $p=0,0012$ ), lo que se explica por la inestabilidad meiótica <sup>(1, 14)</sup>.

### ***Tiempo de duración de la enfermedad***

Los fallecidos con herencia materna aumentaron en 39 veces el riesgo de fallecer antes de los 25 años de evolución ( $OR=39,00$ ; intervalo de  $3,47-437,49$ ;  $p=0,003$ ) con respecto a los de herencia paterna; esto puede explicarse por la herencia mitocondrial que solo se adquiere por vía materna <sup>(15)</sup>. La edad al fallecer correlacionó con el CAG expandido ( $r=-0,7833$ ;  $p=0,0000$ ) y con la edad de inicio ( $r=0,6733$ ;  $p=0,0000$ ); ambas variables explicaron el 65 % de su variación ( $R^2=0,6514$ ). Este fenómeno se explica por la toxicidad de la carga glutamínica como determinante del inicio y la duración de la enfermedad.

### ***Manifestaciones clínicas del sistema nervioso somático de la SCA2***

El cuadro somático se caracterizó por la combinación de alteraciones cerebelosas, movimientos oculares sacádicos lentos y otras menos frecuentes. Esto demuestra el efecto neurotóxico no selectivo de la ataxina-2 mutada sobre múltiples estructuras neurológicas. A excepción de la demencia y el parkinsonismo, el resto de las alteraciones tuvieron un comportamiento similar al descrito originalmente por Orozco DG y cols. <sup>(16)</sup>.

El tiempo de evolución superior a 14 años incrementó en 7,69 veces el riesgo para tener un alto valor del ICARS ( $OR=7,69$ ; intervalo de  $3,14-18,83$ ;  $p=0,000$ ). El análisis de regresión múltiple demostró que el CAG y el tiempo de evolución influyen significativamente sobre el ICARS ( $p=0,0000$ ;  $R=0,5494$ ), con una mayor influencia de esta última variable ( $\beta=0,4424$ ). Este resultado explica el carácter progresivo de la neurodegeneración <sup>(1, 14)</sup>.

### ***Manifestaciones clínicas del sistema nervioso autónomo de la SCA2***

Las disautonomías se diagnosticaron en el 77,68 % de los enfermos. Las alteraciones clínicas fueron compatibles con las de un síndrome disautonómico mixto, combinándose disautonomías periféricas y centrales <sup>(17)</sup>. En el análisis de regresión múltiple solo la edad de inicio mostró una influencia significativa sobre la SCOPA ( $p=0,0006$ ;  $R=0,3718$ ;  $\beta=-0,37$ ). Los enfermos con grandes expansiones y edad de inicio temprana elevaron en 4,96 y 3,95 veces, respectivamente, el riesgo para tener una elevada puntuación en la SCOPA. Estos resultados demuestran que a mayor carga poliglutamínica en la ataxina-2, se produce un

mayor daño del sistema vegetativo; y, que entre más temprano se inicia la enfermedad, será mayor ese daño.

### ***Variabilidad del ritmo cardíaco relacionado con el tiempo de evolución***

La ASR fue anormal en el 69,42 % de los enfermos. Todas las variables cuantitativas de la VRC presentaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) con relación a los controles sanos. Estas alteraciones demuestran una reducción de la función vagal cardiorrespiratoria asociada a un incremento de la función cardíaca simpática; esto se relaciona con los trastornos histológicos que se describieron en el nervio vago y su núcleo dorsal <sup>(18)</sup>. En la SCA2 nunca se había estudiado la VRC; sin embargo, después de la comunicación pública de estos resultados otros autores los replicaron en enfermos cubanos <sup>(19)</sup> y de otras regiones <sup>(20-22)</sup>.

### ***Genética molecular de la SCA2***

En el 80,39 % de las parejas de padres e hijos cambió el tamaño del CAG mutado; la expansión intergeneracional de CAG fue más frecuente (89,02 %) que la contracción (10,97 %); esta inestabilidad del gen SCA2 se relaciona con las estructuras secundarias que forman las repeticiones de trinucleótidos expandidos en el ADN <sup>(1, 23)</sup>. El tamaño de la expansión intergeneracional fue significativamente mayor en las transmisiones paternas ( $t=2,4076$ ;  $p=0,0215$ ), similar a lo que ocurre en otras enfermedades producidas por CAG <sup>(1, 11)</sup>; esto se relaciona con el mayor número de divisiones celulares que presentan los gametos masculinos <sup>(1, 23, 24)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

- Los enfermos y descendientes con riesgo de SCA2 se distribuyen en todo el país, encontrándose en la provincia de Holguín las tasas de prevalencia más elevadas y un predominio del origen ancestral de las familias afectadas, lo que se vincula al efecto fundador de la mutación en dicha provincia.
- Las tasas de incidencia y mortalidad para la SCA2 en Cuba están equilibradas, lo que unido a la posible existencia de alelos premutados que originan nuevas expansiones, pueden justificar la estabilidad de la prevalencia de la enfermedad en Holguín durante las tres últimas décadas.
- Las principales manifestaciones que definen el cuadro clínico de la SCA2, en Cuba, se caracterizan por la combinación de un síndrome cerebeloso asociado a movimientos sacádicos lentos, neuropatía periférica y manifestaciones

disautonómicas, expresando el carácter neurotóxico no selectivo de la ataxina-2 mutada.

- La descripción del síndrome disautonómico, con manifestaciones centrales y periféricas, en todos los estadios clínicos de la enfermedad, constituye un aporte a la caracterización fenotípica de la SCA2.
- La edad de inicio de la enfermedad es variable; el incremento de la expansión poliglutamínica y los antecedentes perinatales fetales contribuyen a su aparición más temprana.
- Las alteraciones electrofisiológicas de la VRC demuestran una neuropatía cardíaca vagal, concomitante con hiperactividad simpática ante el cambio postural, lo que concuerda con los hallazgos clínicos.
- La intensidad de las alteraciones cerebelosas y disautonómicas está influenciada por el tamaño de la expansión poliglutamínica, la edad de inicio y el tiempo de evolución, reflejando el carácter neurodegenerativo por efecto tóxico de la mutación que progresa con la evolución de la enfermedad.
- Las características moleculares de la enfermedad evidencian una marcada inestabilidad intergeneracional de los alelos expandidos, incrementándose en las transmisiones paternas y con el tamaño de la mutación del progenitor, sin relacionarse con la edad concepcional, siendo esta la base molecular de la anticipación genética que caracteriza a la edad de inicio en la SCA2.
- El incremento en el tamaño de la expansión de CAG y la herencia materna, disminuyen la edad de muerte y la duración de la enfermedad, respectivamente, siendo la bronconeumonía y el suicidio las principales causas de fallecimiento de los enfermos cubanos.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dürr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):885-94.
2. Velázquez-Pérez L, Santos FN, García R, Paneque HM, Hechavarría PR. Epidemiología de la ataxia hereditaria cubana. *Rev Neurol.* 2001;32(7):606-11.



3. Rodríguez JC, Velázquez L, Sánchez G, Almaguer L, Almaguer D, García JC, et al. Evaluación de la restauración neurológica en pacientes con ataxia SCA2 cubana. *Plast and Rest Neurol*. 2008;7(1):13-8.
4. Paneque M, Lemos C, Escalona K, Prieto L, Reynaldo R, Velázquez M, et al. Psychological follow-up of presymptomatic genetic testing for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Cuba. *J Genet Couns*. 2007;16:469-79.
5. Miembros de la Clínica Mayo, Departamento de Neurología. Exploración neurológica. En: Wiebers DO, Dale AJD, Kokmen E, Swanson JW, editores. *Clínica Mayo: Exploración clínica en neurología*. 7<sup>ma</sup> ed. Barcelona: Editorial Médica JIMS; 1999. p. 1-408.
6. Low PA. Clinical evaluation of autonomic function. En: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders: Evaluation and Management*. 1<sup>st</sup> ed. Boston: Little-Brown; 1993. p. 157-67.
7. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*. 1997;145:205-11.
8. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;11(19):1306-12.
9. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354-81.
10. Pulst MS, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gisper S, Chen NX, Cendes LI, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet*. 1996;14:269-76.
11. Neuromuscular [Internet]. Washington University School of Medicine: Ataxias, Classification; c2006-2010 [actualizado 12 Dic 2010; citado 14 Dic 2010]. [aprox. 10 pantallas]. Disponible en: <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia/aindex.html>
12. Laffita-Mesa JM, Velázquez-Pérez L, Santos FN, Cruz-Mariño T, González ZY, Vázquez MY, et al. Unexpanded and intermediate CAG polymorphisms at the SCA2 locus (ATXN2) in the Cuban population: evidence about the origin of expanded SCA2 alleles. *Eur J Human Genet*. 2011:1-9.

13. Figueroa KP, Pulst SM. Identification and expression of the gene for human ataxin-2-related protein on chromosome 16. *Exp Neurol.* 2003;184:669-78.
14. Lastres-Becker I, Rub U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum.* 2008;7:115-24.
15. Hagemann R. The foundation of extranuclear inheritance: plastid and mitochondrial genetics. *Mol Genet Genomics.* 2010;283(3):199-209.
16. Orozco DG, Nodarse FA, Cordovés R, Auburger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology.* 1990;40(90):1369-75.
17. Mathias CJ. Autonomic dysfunction. En: Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S, editores. *Neurology: A Queen Square Textbook.* London: Blackwell Publishing; 2009. p. 871-92.
18. Gierka K, Burk K, Bauer M, Orozco DG, Auburger G, Schultz C, et al. Involvement of the cranial nerves and their nuclei in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Acta Neuropathol.* 2005;109:617-31.
19. Montes-Brown J, Sánchez-Cruz G, García AM, Báez ME, Velázquez-Pérez L. Heart rate variability in type 2 spinocerebellar ataxia. *Acta Neurol Scand.* 2010; 122(5):329-35.
20. De Joanna G, De Rosa B, Salvatore E, Castaldo I, De Luca N, Izzo R, et al. Autonomic nervous system abnormalities in spinocerebellar ataxia type 2: a cardiovascular neurophysiologic study. *J Neurol Sci.* 2008;275:60-3.
21. Pradhan C, Yashavantha BS, Pal PK, Sathyaprabha TN. Spinocerebellar ataxias type 1, 2 and 3: a study of heart rate variability. *Acta Neurol Scand.* 2008;117:337-42.
22. Netravathi M, Sathyaprabha TN, Jayalaxmi K, Datta P, Nirmala M, Pal PK. A comparative study of cardiac dysautonomia in autosomal dominant spinocerebellar ataxias and idiopathic sporadic ataxias. *Acta Neurol Scand.* 2009;120:204-9.
23. Liu G, Chen X, Bissler JJ, Sinden RR, Leffak M. Replication-dependent instability at (CTG) x (CAG) repeat hairpins in human cells. *Nat Chem Biol.* 2010;6(9):652-9.
24. Kovtun IV, McMurray CT. Genetic instabilities and hereditary neurological diseases. *Acad Press.* 2006;1:679-90.