

Abordagem clínica de pacientes com ataxia

Clinical approach to ataxic patients

Clécio de O Godeiro Jr.¹, André Carvalho Felício¹, Sônia Maria Azevedo Silva², Vanderci Borges², Henrique Ballalai Ferraz³

RESUMO

Ataxia é um sinal neurológico caracterizado pela incoordenação dos movimentos voluntários e é a principal manifestação de uma síndrome cerebelar. A classificação e o diagnóstico diferencial dos quadros de ataxia são complexos devido a grande variabilidade de etiologias e fenótipos clínicos. Revisamos as principais causas e ferramentas diagnósticas das síndromes atáxicas.

Unitermos: Cerebelo, Ataxia espinocerebelar, Deficiência da Coordenação, Incoordenação.

Citação: Godeiro Jr. CO, Felício AC, Silva SMA, Borges V, Ferraz HB. Abordagem Clínica de Pacientes com Ataxia. Rev Neurocienc 2007; 15(1):70-75.

SUMMARY

Ataxia is a neurological sign characterized by incoordination of voluntary movements and is the main manifestation of a cerebellar syndrome. Classification and differential diagnosis of ataxias are complex owing to the etiologic variability and clinical phenotypes. We review the main causes and diagnostic tools of the ataxic syndromes.

Keywords: Cerebellum, Spinocerebellar Ataxia, Coordination impairment, Incoordination.

Citation: Godeiro Jr. CO, Felício AC, Silva SMA, Borges V, Ferraz HB. Clinical Approach to Ataxic Patients. Rev Neurocienc 2007; 15(1):70-75.

INTRODUÇÃO

O termo ataxia significa, literalmente, falta de ordem, e é empregado desde os tempos de Hipócrates ou mesmo antes¹. Do ponto de vista clínico, pode ser definido como um transtorno da atividade muscular coordenada, relacionado a alterações do cerebelo e de conexões aferentes e eferentes². Além de alterações da marcha, este termo engloba outras anormalidades do movimento voluntário como: decomposição dos movimentos, dismetria e disdiadococinesia³.

O emprego deste termo para definir uma entidade

clínica foi pela primeira vez utilizado por Friedreich em 1863⁴. Neste caso, a ataxia era um sintoma mais proeminente de uma enfermidade persistente e progressiva.

A grande diversidade de doenças associadas a ataxia faz com que os clínicos recorram a um amplo arsenal de exames complementares. Entretanto, muitos pacientes com ataxia têm características clínicas tão específicas que permitem uma melhor seleção de tais exames. Com este texto, objetivamos apresentar uma proposta de investigação racional para estes pacientes.

Trabalho realizado no Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Setor de Transtornos do Movimento da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo – SP, Brasil.

1. *Neurologista, Pós-graduando do Setor de Transtornos do Movimento, UNIFESP.*

2. *Doutor em Neurologia, Médico assistente do Setor de Transtornos do Movimento, UNIFESP.*

3. *Doutor em Neurologia, Professor afiliado da disciplina de Neurologia e Chefe do Setor de Transtornos do Movimento, UNIFESP.*

Endereço para correspondência: Rua Napoleão de Barros, 566, ap. 93, Vila Clementino, São Paulo/SP -CEP: 04024-002

Trabalho recebido em 11/05/2006 • Revisão: de 12/05/2006 a 30/07/2006 • Aprovado em 31/07/2006 • Conflito de interesses: não

Abordagem Diagnóstica

O primeiro aspecto a ser considerado na abordagem de um paciente com ataxia é a sua forma de início. Quadros agudos tornam obrigatória a exclusão de enfermidades focais do cerebelo, transtornos metabólicos e infecciosos⁵ (Tabela 1).

Neste aspecto, a realização de um exame de neuroimagem é extremamente útil. A ressonância magnética é preferível à tomografia computadorizada, pois obtém melhores imagens do cerebelo e do tronco encefálico⁶. Além desta, a realização de hemograma, glicemia, creatinina, perfil hepático e estudo liquórico, são importantes na investigação, uma vez que distúrbios metabólicos e infecções do sistema nervoso central podem estar associados a ataxia aguda.

A avaliação de um quadro de ataxia deve envolver uma ampla caracterização clínica dos sintomas associados, para assim permitir um melhor direcionamento na aplicação dos recursos propedêuticos. Os aspectos que devem ser valorizados estão descritos na Tabela 2.

Uma vez caracterizado o quadro como uma ataxia não aguda, uma nova gama de variáveis precisa ser avaliada. A primeira delas é saber se o quadro tem característica progressiva e/ou intermitente; ou se tem

um comportamento estático ou não progressivo. Um exemplo de um quadro estático é o da encefalopatia anóxica-isquêmica.

As ataxias intermitentes caracterizam-se por episódios recorrentes de ataxia dentro de um contexto clínico específico. Há dois grupos específicos de enfermidades que cursam com este tipo de ataxia: doenças metabólicas e canalopatias. Na Tabela 3 apresentamos as principais^{1,7}.

Outras doenças metabólicas que também cursam com ataxia intermitente são: doença de Hartnup, cetoacidúria de cadeia ramificada intermitente, defeitos no metabolismo do piruvato, deficiência de carboxilase e defeito de oxidação de ácidos graxos⁷.

Outra variável importante a ser avaliada é definir se o quadro é esporádico ou se está acompanhado de uma história familiar positiva. Diante disto, podemos classificar as ataxias como esporádicas /não-hereditárias ou hereditárias^{8,9} (Tabela 4).

Ataxias não-hereditárias

A associação de disautonomia e sinais parkinsonianos com ataxia de início tardio é muito sugestiva de atrofia de múltiplos sistemas¹⁰. Embora apresente altera-

Tabela 1- Causas de Ataxias Agudas.

Tumor	Isquemia	Intoxicação Exógena
Abscesso	Hemorragia	Encefalopatia de Wernicke
Cerebelite Infecciosa	Desmilitinização: Esclerose Múltipla Síndrome de Miller-Fischer	

Tabela 2. Caracterização Clínica das Ataxias.

Sinais Cerebelares	Sinais Oculares	Sinais Extrapiramidais	Sinais Piramidais	Sinais de Neuropatia	Outros Sinais
Distúrbio da Marcha	Motricidade Ocular	Tremor: repouso	Reflexos tendíneos vivos/exaltados	Arreflexia	Demência
Ataxia apendicular	Extrínseca: Sacada	postural	Sinal de Babinski	Amiotrofia	Distúrbio Psiquiátrico
Alteração da fala	Perseguição	ação	Espasticidade	Fasciculações	Epilepsia
Hipotonia	Nistagmo	Parkinsonismo		Alteração de Sensibilidade	Distúrbio do Sono
	Oftalmoplegia				Disautonomia
	“Bulging eyes” ou Olhos esbugalhados	Coréia			
	Atrofia Óptica	Distonia			
	Degeneração Macular	Mioclonias			
		Mioquimias			

Tabela 3. Principais causas de Ataxia Intermitente.

Doença	Defeito Genético-Bioquímico	Característica Clínica	Tipo de Herança
Ataxia Episódica 1	Mutação do gene KCNA1 – canal de potássio voltagem dependente	Neuromiotomia Mioquimia	Autossômica Dominante
Ataxia Episódica 2	Mutação do gene CACNA1A – canal de cálcio do tipo P/Q	Vertigem, diplopia, nistagmo e náusea Migrânea hemiplégica Associação com SCA	Autossômica Dominante
Hiperamonemia (Deficiência de enzimas do ciclo da uréia)	Deficiência de Ornitina Transcarbamilase	Retardo do desenvolvimento Epilepsia Movimentos involuntários Disartria	Autossômica Recesiva

Tabela 4. Classificação das ataxias progressivas de acordo com seu padrão de herança.

Ataxias não-hereditárias	Ataxias hereditárias
Atrofia de Múltiplos Sistemas, forma cerebelar	Ataxias autossômicas recessivas
Degeneração Cerebelar Paraneoplásica	Ataxias autossômicas dominantes
Doença Priônica	Doença Mitocondrial
Doença Celíaca	Síndrome tremor/ataxia associada ao X-Frágil
Degeneração Cerebelar Alcoólica	

ções na ressonância magnética de crânio, como atrofia do putâmen e do cerebelo associada a hipossinal de putâmen na seqüência T26, seu diagnóstico não deve ser firmado até que outras causas sejam excluídas.

A maior parte das síndromes paraneoplásicas sintomáticas são raras, afetando cerca de 0,01% dos pacientes com câncer¹¹. A degeneração cerebelar paraneoplásica é causada pela formação de anticorpos contra estruturas do sistema nervoso central, particularmente os anticorpos anti-Hu e anti-Yo¹². Uma vez que o transtorno neurológico pode anteceder o aparecimento do tumor em meses ou anos, este diagnóstico deve, sempre que possível, ser pesquisado em ataxias de início tardio, com o uso de marcadores tumorais e estudos de imagem de órgãos sólidos.

A doença de Creutzfeldt-Jakob, que é a mais comum das doenças priônicas afetando os humanos, caracteriza-se por deterioração neurológica subaguda, degeneração espongiiforme da substância cinzenta, e acúmulo da proteína priônica PrPsc no cérebro^{13,14}. A principal característica clínica desta enfermidade é um quadro demencial rapidamente progressivo associado a mioclonias. Entretanto, um grupo de pacientes com esta doença cursa com quadro predominante de ataxia

com evolução lenta, sem as alterações características do eletroencefalograma que são os complexos periódicos de ondas agudas¹³. Nestes casos, dois instrumentos diagnósticos são úteis: a dosagem de proteína 14-3-3 no líquido e a ressonância magnética de crânio com difusão, a qual revela hipersinal nos núcleos da base e/ou córtex cerebral¹⁵.

A doença celíaca é uma enteropatia induzida pelo glúten e suas manifestações neurológicas devem-se a um déficit vitamínico, particularmente de vitamina E, e cursa com quadro de ataxia associada a arreflexia e liberação piramidal¹⁶. Alguns pacientes desenvolvem manifestações correspondentes com a síndrome de Ramsey-Hunt cursando com ataxia progressiva e mioclonias de ação ou estímulo-sensível¹⁷. O diagnóstico pode ser confirmado com a pesquisa de anticorpos antigliadina e antiendomíio, assim como com a demonstração de atrofia na biópsia da mucosa intestinal.

A degeneração cerebelar alcoólica é provavelmente a causa mais comum de ataxia crônica e parece envolver desnutrição, neurotoxicidade alcoólica e fatores individuais¹. O questionamento sobre o alcoolismo deve ser sempre incluído no interrogatório de um paciente com ataxia.

Ataxias Autossômicas Recessivas

O padrão de herança autossômica recessiva deve ser suspeitado quando vários indivíduos de uma mesma geração são afetados e seus genitores são saudáveis. Além disso, a presença de consangüinidade e início precoce são pistas importantes.

Este grupo de ataxias é heterogêneo e o diagnóstico depende da identificação de características clínicas associadas, o que permite um direcionamento no teste diagnóstico^{7,18}.

Apresentamos as principais características clínicas e o exame confirmatório de ataxias autossômicas recessivas^{1,7,8,18} (Tabela 5).

Ataxias Autossômicas Dominantes

Existe uma grande dificuldade em se fazer a classificação nosológica neste grupo de ataxias devido a grande variabilidade fenotípica inter e intrafamiliar¹⁹. A presença de ataxia em gerações subseqüentes de uma mesma família é um dado altamente sugestivo de herança autossômica dominante, principalmente se estiver associado ao início tardio (após 25 anos de idade) e se ambos os sexos forem acometidos^{1,7,20,21}. O diagnóstico de certeza só pode ser firmado através da análise molecular do DNA dos pacientes acometidos^{7,9,21}, apesar de vários grupos de pacientes com a mesma mutação apresentarem características fenotípicas em comum. Já foram descritos 25 tipos de ataxias espinocerebelares de herança autossômica dominantes (SCAs) e estudos para identificação de novas mutações estão em andamento^{9,21}. No Brasil, as SCAs mais freqüentes são: a SCA3, ou doença de Machado-Joseph seguida das SCA10, SCA2, SCA7, SCA1 e SCA 6^{22,23} (Tabela 6).

A Doença de Machado Joseph/SCA 3 foi originalmente descrita em pacientes norte-americanos originários das ilhas portuguesas dos Açores²⁴. Há três tipos de expressão clínica¹:

- **Tipo 1:** início precoce e curso rápido, causando ataxia, oftalmoplegia, sinais piramidais e extrapiramidais;

- **Tipo 2:** é o tipo mais comum encontrado na população brasileira²⁵. Tem início na 4a década de vida e cursa com ataxia e oftalmoplegia;

- **Tipo 3:** tem um início tardio e caracteriza-se pela presença de neuropatia.

A mutação responsável pela SCA-3 é uma expansão anormal de trinucleotídeos CAG no cromossomo 14q32.1, levando a codificação anormal do produto gênico ataxina³¹. Quanto maior o número de repetições e associado a a herança paterna, maior a chance de um início precoce da enfermidade²⁵. No Brasil, provavel-

mente devido a miscigenação racial, a idade de início é mais precoce em relação a população portuguesa (34 versus 40,5 anos)²⁵.

Se a pesquisa das alterações genéticas que ocorrem nas SCAs for negativa em um paciente com ataxia e herança autossômica dominante, devemos considerar as hipóteses de Atrofia Dentatorubral-Páldoluisiana (DR-PLA) e doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.

A DRPLA foi originalmente descrita em 1946 e é causada por uma expansão de trinucleotídeos no cromossomo¹². Quando tem início precoce, o fenótipo dominante é o de ataxia e mioclonias, já quando o início é tardio, a coreoatetose, a demência e a psicose são os sintomas que predominam^{26,27}. Não existe nenhum caso identificado de DRPLA no Brasil.

A doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker é uma doença priônica e se caracteriza por ataxia cerebelar de início insidioso e progressivo associada a demência, sinais bulbares e corticoespinhais²⁸.

Ataxias de herança ligada ao X

Este tipo de herança é caracterizado pelo fato de a doença ser transmitida sem saltar gerações, assim como a herança autossômica dominante. Quando ocorre de forma recessiva os homens são afetados com a presença de um único gene. Já quando o padrão é dominante, as mulheres são mais afetadas que os homens. Apresentamos duas enfermidades que tem seu padrão de herança ligado ao X e podem cursar com ataxia: a síndrome de tremor/ataxia ligado ao X-Frágil e as doenças mitocondriais.

A síndrome do X Frágil é a causa hereditária mais comum de retardo mental e é causada por uma expansão de trinucleotídeos na região do gene FMR1 no cromossomo Xq27.3. Indivíduos com mais de 200 repetições desenvolvem o quadro clássico de retardo no desenvolvimento psicomotor. Por outro lado, aqueles com 50 a 200 repetições, ou seja, com a pré-mutação, desenvolvem um quadro caracterizado por ataxia cerebelar progressiva, parkinsonismo, tremor, disfunção autonômica e demência^{29,30}. O início dos sintomas costuma ocorrer após os 50 anos de idade. Portanto, este diagnóstico deve ser incluído no diagnóstico diferencial de ataxias de início tardio, principalmente se há história familiar de retardo mental^{30,31}.

As mitocondriopatias são causadas por mutações esporádicas ou espontâneas no DNA mitocondrial e/ou nuclear. As enfermidades causadas por este processo causam as mais diferentes manifestações clínicas³². Apresentamos as principais síndromes mitocondriais que cursam com ataxia e suas características peculiares (Tabela 7).

Tabela 5. Ataxias Autossômicas Recessivas

Ataxia	Característica Clínica	Teste Diagnóstico
Ataxia de Friedreich	Arreflexia com sinal de Babinski. Escoliose e pé cavo Cardiomiopatia Hipertrofica	Estudo do gene X25/FRDA - Frataxina
Ataxia com deficiência isolada de Vitamina E	Fenótipo semelhante a ataxia de Friedreich, com distonia	Redução dos níveis séricos de Vitamina E
Ataxia Telangiectasia	Face impassiva e sialorréia Telangiectasias Deficiência Imunológica – pneumonias freqüentes	Elevação da Alfa-Fetoproteína sérica Baixos níveis de imunoglobulina Cariótipo: translocação de cromossomos 7;14 Radiossensibilidade de fibroblastos in vitro Estudo do gene ATM
Abetalipoproteinemia	Diarréia logo após nascimento	Redução dos níveis de Vitamina E Eletroforese Lipídica
Doença de Refsum	Neuropatia sensitivo-motora Degeneração pigmentar da retina Surdez Ictiose	Diminuição ou ausência do Ácido fitânico
Xantomatose Cerebrotendínea	Xantomas tendinosos Catarata	Aumento dos níveis de Colestanol e colesterol séricos
Leucodistrofia Metacromática	Retardo do desenvolvimento Atrofia óptica Espasticidade	Redução de Arilsulfatase sérica
Leucodistrofia de células globóides	Retardo do desenvolvimento Déficit visual Espasticidade	Redução da atividade da Beta-galactocerebrosidase
Lipofuccinose Ceróide Neuronal	Déficit visual progressivo Déficit cognitivo Epilepsia	Análise Ultraestrutural de linfócitos e pele
Gangliosidose GM2	Manchas Vermelho-Cereja na retina	Deficiência de Hexoaminidase A e B
Niemann-Pick C	Oftalmoplegia supranuclear vertical	Biópsia de Medula Óssea Diminuição da Esfingomielinase Estudo do gene NPC1NPC2

Tabela 6. Característica peculiar das principais SCAs encontradas no Brasil.

Enfermidade	Característica Peculiar
SCA1	Sinais corticoespinhais e bulbares Neuropatia Periférica Alteração da motricidade ocular extrínica – sacadas
SCA2	Sacadas lentas Neuropatia periférica Sinais extrapiramidais
SCA3/ Doença de Machado-Joseph	Alteração da motricidade ocular extrínica – diplopia e sacadas “Bulging Eyes” ou olhar esbugalhado Sinais corticoespinhais Sinais extrapiramidais Neuropatia periférica
SCA6	Ataxia “pura” Alteração da motricidade ocular extrínica
SCA7	Degeneração retiniana
SCA10	Epilepsia*

* Nos casos descritos no Brasil por Teive et al²³, não foi observada a presença de epilepsia.

Tabela 7. Características peculiares das mitocondriopatias que cursam com ataxia

Síndromes	Peculiaridade Clínica
Kearn-Sayre	Oftalmoparesia externa progressiva (OEP) Retinite pigmentosa Surdez Disfunção cardíaca
MELAS	Episódios sugestivos de acidente vascular cerebral Epilepsia Atrofia Óptica Surdez Acidose Láctica
MERRF	Miopatia Demência Epilepsia Mioclônica Surdez OEP
Leigh	Retardo no desenvolvimento Epilepsia Sinais piramidais Retinite pigmentosa OEP
NARP	Polineuropatia sensitivo-motora Retinite pigmentosa Retardo mental Epilepsia
May-White	Mioclonia Surdez

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As formas esporádicas de ataxia devem ser diferenciadas das formas hereditárias. Embora, atualmente as técnicas de biologia molecular nos propiciem o diagnóstico preciso, o início da investigação de um quadro atáxico reside em uma anamnese apropriada, com intensa exploração da história familiar, associada a um exame físico completo e minucioso. Com estes dados o direcionamento para investigação com exames complementares será objetivo e menos dispendioso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klockgether T. Handbook of Ataxia Disorders. New York: Merce Dekker 2000, 692p.
- Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2001, 598p.
- Haerer AF, DeJong's: The Neurological Examination. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 1992, 844p.
- Friedreich N. Über degenerative Atrophie der spinalen Hintersträngen. Virchows Arch Pathol Anat Physio 1863; 22:1-26.
- Massaquoi SG, Hallett M. Ataxia and other cerebellar syndromes. In: Jankovic JJ, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2002, p393-408.
- Wüller U, Klockgether T, Petersen D, Naegele T, Dichgans J. Magnetic Resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. Neurology 1993; 43: 318-325.
- De Michelle G, Coppola G, Coccozza S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe. J Neurol 2004; 251:913-922.
- DiDonato S, Gallera C, Mariotti C. The Complex clinical and genetic classification of inherited ataxias II: autosomal recessive ataxias. Neurol Sci 2001; 22(3): 219-228.
- Schöls L, Bauer P, Schimdt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol 2004; 3: 291-304.
- Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple System Atrophy. Lancet Neurol 2004; 3: 93-103.
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. N Engl J Med 2003; 349: 1543-1554.
- Peterson K, Rosenblwa MK, Kotaraides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody positive patients. Neurology 1992; 42: 1931-1937.
- Malluci G, Collinge J. Update on Creutzfeldt-Jakob disease. Curr Opin Neurol 2004; 17: 641-647.
- Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2004; 63: 436-442.
- Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2004; 63: 443-449.
- Kinney HC, Burger PC, Hurwitz BJ. Degeneration of the central nervous system associated with celiac disease. J Neurol Sci 1982; 53: 9-13.
- Chinnerey PF, Reading PJ, Milne D, Gardner-Medwin D, Turnbull DM. CSF anti-gliadin antibodies and the Ramsey-Hunt syndrome. Neurology 1997; 49: 1131-1133.
- Filla A, De Michelle G, Barbieri F, Campanella G. Early onset hereditary ataxias of unknown origin etiology: review of a personal series. Acta Neurol (Napoli) 1992; 14(4-6): 420-430.
- Arruda WO, Teive HAG. Ataxias cerebelares hereditárias: do martelo ao gen. Arq Neuropsiquiatr 1997; 55(3B): 666-676.
- Harding AE. Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias. Lancet 1983; 1: 1151-1155.
- Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). The Cerebellum 2005; 4: 2-6.
- Jardim LB, Silveira I, Pereira ML. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil – 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, or unidentified disease causing mutations. J Neurol 2001; 248: 870-876.
- Teive HAG, Roa BB, Raskin S. Clinical Phenotype of Brazilian families with Spinocerebellar Ataxia 10. Neurology 2004; 63: 1509-1512.
- Coutinho P, Andrade C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. Neurology 1978; 28: 248-250.
- Jardim LB, Pereira ML, Ferro A. Machado-Joseph disease in South Brazil – clinical and molecular characterization of Kindreds. Acta Neurol Scand 2001; 104: 224-231.
- Titica J, Van Bogaert L. Heredo-degenerative hemiballismus. Brain 1946; 69:251-262.
- Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K. Dentatorubral and pallidolysian atrophy expansion of the unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. Nat Genet 1994; 6: 14-18.
- Masters CL, Gaujdusek DC, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Straussler syndrome. Brain 1981; 104: 509.
- Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, et al. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. Neurology 2001; 57: 127-130.
- Baba Y, Uitti RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome and movement disorders. Curr Opin Neurol 2005; 18: 393-398.
- Tan EK, Zhao Y, Puong KY, Law HY, Chan LL, Yew K, et al. Fragile X premutation alleles in SCA, ET, and parkinsonism in an Asian Cohort. Neurology 2004; 63:362-363.
- Finsterer J. Mitochondriopathies. Eur J Neurol 2004; 11: 163-186.