



Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Proyecto para liberación de servicio social

**“Prevalencia de DRPLA en pacientes mexicanos
con ataxia espinocerebelosa”**

Alumna: Lidia Vergara Espinoza

Matricula: 2173063282

Tutor interno: Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Tutor externo: Dra. Petra Yescas Gómez

Tutor interno
Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Tutor externo
Dra. Petra Yescas Gómez

PREVALENCIA DE DRPLA EN PACIENTES MEXICANOS CON ATAXIA ESPINOCEREBELOSA.

Introducción

Actualmente se ha encontrado un gran número de trastornos neurodegenerativos causados por poliglutaminas, dentro de los que se incluyen la enfermedad de Huntington (HD), la atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), la atrofia dentatorubro-pálidoluisiana, la enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelosa tipo 3 y ataxias espinocerebelosas tipos 1, 2, 6 y 7. Todas estas enfermedades son causadas por una expansión de repetidos CAG, ubicados en la región codificante de los respectivos genes donde se ubican (1). La atrofia dentatorubro-pálidoluisiana (por sus siglas en inglés DRPLA), es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante (AD), que pertenece al grupo de enfermedades por poliglutaminas expandidas. Tiene una edad de presentación y un fenotipo variable que incluye ataxia, coreoatetosis, epilepsia mioclónica, demencia, atrofia del cerebelo y del tronco encefálico. Causada por la expansión patológica de las repeticiones de trinucleótidos CAG en el exón 5 del gen *ATN1* ubicado en el cromosoma 12. Los alelos normales tienen hasta 35 repeticiones CAG, mientras que los alelos patológicamente expandidos varían de 40 a 100 repeticiones. DRPLA es la segunda ataxia hereditaria más frecuente, después de SCA3, en la población japonesa, con una prevalencia de 0,2 a 0,7 por 100 000, y solo se ha informado ocasionalmente en caucásicos (2), con respecto a México y América Latina este padecimiento es raro, con una incidencia menor al 1% (3). Por lo que el objetivo de este trabajo fue realizar un tamizaje de muestras de pacientes con ataxia que presentan el fenotipo antes descrito, lo que permitirá confirmar si se trata de DRPLA. De esta manera se determinará la presencia del repetido CAG y se podrá establecer el rango de alelos normales y patológicos en pacientes mexicanos.

Planteamiento del problema

La atrofia dentorubro-palidoluisiana (DRPLA, OMIM: 607462) pertenece al grupo de las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes tipo I o SCA's (por sus siglas en inglés - Spinocerebellar Ataxia). Presenta un amplio rango de edad de aparición que va de 1 a 60 años (media de edad de 28,8 años). Los pacientes de presentación más temprana (antes de los 20 años de edad) presentan epilepsia mioclónica y déficit intelectual, mientras que los pacientes con un inicio tardío (por arriba de los 40 años de edad) presentan ataxia cerebelosa, coreoatetosis y demencia (4). Los estudios de resonancia magnética (IRM) muestran atrofia del cerebelo y del tronco cerebral. Se considera que es un trastorno neurodegenerativo raro por su baja frecuencia y es causado por una expansión inestable de un microsatélite repetido CAG en el exón 5 del gen *DRPLA* ubicado en el cromosoma 12. Codifica para la atrofina 1 (ATN1), una proteína ampliamente expresada que se

encuentra tanto en el compartimento nuclear como en el citoplasmático de las neuronas. La expansión del repetido CAG conduce a la acumulación de una proteína anormal que contiene un tracto de poliglutaminas en los núcleos neuronales (4). No se conoce la función exacta de la proteína, pero forma parte de la familia de proteínas atrofina que desempeñan un papel importante en los primeros procesos del neurodesarrollo embrionario. Los estudios en animales del laboratorio, consideran que la atrofina 1 puede actuar como un correpressor transcripcional.

Epidemiológicamente se considera que la enfermedad es más frecuentemente en Japón donde su prevalencia se estima que es de 1/208.000, a nivel mundial es desconocida. Sin embargo, al presentar una baja frecuencia en poblaciones no asiáticas, esta puede ser debido a su baja incidencia o subestimación por lo que resulta importante determinar su frecuencia en nuestra población. Al formar parte de las ataxias espinocerebelosas pueden compartir síntomas o ser muy parecidos, por lo que identificar pacientes con DRPLA nos permitirá definir las similitudes o diferencias en el fenotipo de los pacientes mexicanos con esta patología (4). Siendo necesario realizar un tamizaje en muestras de pacientes con ataxia espinocerebelosas AD, a los que previamente se les ha descartado alelos expandidos en otras ataxias, las más frecuentes en nuestro país como SCA 2, 3, 7, 10 y 17 y determinar en la muestra analizada, si están presentes los alelos expandidos del gen *ATN1*.

Justificación

Actualmente en México y en la mayoría de países de América Latina, la presencia de enfermedades raras o de baja frecuencia como es el caso de DRPLA, son poco consideradas en el diagnóstico diferencial por su baja frecuencia a nivel mundial. Se ha observado que su frecuencia varía en diferentes cohortes, siendo alta en Japón (7%–20%), Singapur (6%) y Corea del Sur (3%), mientras que en los países europeos como Portugal tiene una frecuencia de 2% a 4%, en América Latina varía de 0.14%–3.1% y se han reportado pocas familias en los EE.UU. (5,3). Se ha considerado que las poblaciones asiáticas son las que presentan el mayor número de casos, sin embargo, tomando en cuenta el posible origen ancestral de las poblaciones Amerindias, y los pocos estudios en Latinoamérica, cabe la posibilidad de que su frecuencia esté subestimada, o sea realmente poco frecuente lo que hace necesario realizar este tamizaje en pacientes con ataxia para determinar la frecuencia de DRPLA.

La DRPLA al heredarse con un patrón autosómico dominante, significa que basta una copia del gen alterado para causar la enfermedad y existe un riesgo del 50% en cada hijo y en la mayoría de los casos tiene un progenitor afectado.

Al pasar el gen *ATN1* mutado de una generación a la siguiente, el tamaño de la repetición del trinucleótido CAG puede aumentar de tamaño generando el fenómeno de anticipación. Este fenómeno de anticipación resulta en que las expansiones repetidas son más grandes y se asocian con un inicio más temprano, lo que da

origen a casos infantiles y juveniles de la enfermedad con signos y síntomas más graves. La anticipación tiende a ser más prominente cuando el gen mutado *ATN1* es transmitido por el padre (herencia paterna), que cuando se hereda por vía materna (5).

Objetivo general

Evaluar la frecuencia de DRPLA en pacientes mexicanos con ataxia espinocerebelosa esporádica o autosómica dominante.

Objetivos específicos

Identificar la presencia de alelos expandidos en el gen *ANT1* en pacientes con ataxia espinocerebelosa.

Determinar y establecer el rango de alelos normales y patogénicos en base al número de repetidos CAG presentes en el gen *ANT1*.

Marco teórico

La atrofia dentatorubro-palidolusiana (DRPLA) OMIM 125370, es un trastorno neurodegenerativo raro, el cual se hereda de forma autosómica dominante causada por una expansión de los repetidos CAGn, este triplete repetido se encuentra en el exón 5 del gen *ATN1* (MIM: 607462) ubicado en la región cromosómica 12p13.31 (6), el cual codifica para la proteína atrofina-1 (*ATN1*), miembro de una clase de co-represores transcripcionales conservados evolutivamente involucrados en la señalización nuclear (7). Las funciones normales de *ATN1* no se conocen por completo; sin embargo, las evidencias respaldan su papel como un regulador transcripcional nuclear importante en el control del desarrollo del sistema nervioso y de otros órganos, aunque la expresión es mayor en los tejidos fetales, especialmente en el cerebro. El mecanismo patogénico por el cual la expansión de poliglutaminas de *ATN1* causa DRPLA no se conoce por completo: se postula un efecto tóxico de ganancia de función de la proteína mutante, dando como resultado la muerte de las células neuronales (4).

El número de repetidos en los cromosomas individuales sanos oscila típicamente entre 6 y 34 repetidos, mientras que los alelos de 35 a 47 repeticiones tienen una penetrancia incompleta, estos alelos tienen un mayor riesgo de expansión intergeneracional en el futuro y generalmente se asocian con un fenotipo clínico más leve, la penetrancia completa ocurre en alelos mayores a 48 repeticiones CAG (8). Las longitudes de repetición de CAG difieren entre poblaciones se ha observado una frecuencia del 20% en familias de ascendencia japonesa de alelos de más de 40 repetidos, frente al 0 % en familias caucásicas. Si bien se cree que es rara en poblaciones no asiáticas, no hay informes precisos sobre la prevalencia mundial de DRPLA, con estimaciones actuales basadas en la evaluación de cohortes

diagnosticadas con SCA, lo que sugiere que probable se subestime la prevalencia de DRPLA y de ahí la importancia de conocer su frecuencia en nuestra población. Es importante considerar que la DRPLA, al igual que otros trastornos por microsatélites repetidos, muestra una anticipación genética, que se observa generación tras generación. Se cree que este fenómeno está ocasionado por la expansión de repeticiones CAG en los gametos, particularmente en la espermatogénesis, ya que la anticipación es más frecuente por herencia paterna que por la materna. Un pequeño número de casos de DRPLA esporádicos se explica por la expansión repetida *de novo* de alelos grandes en el rango normal o alelos intermedio que al pasar a la siguiente generación se expanden hasta el rango causante de la enfermedad, aunque se desconocen los factores que conllevan a estos casos (5).

La DRPLA se caracteriza por características neurológicas progresivas de coreoatetosis, mioclonías, epilepsia, ataxia y demencia. La edad de inicio varía desde la infancia hasta la edad adulta tardía, dependiendo del tamaño de la expansión, sin embargo, la edad de inicio afecta la presentación clínica, esta enfermedad no muestra sesgo de sexo ya que afecta a hombres y mujeres por igual. Las características clínicas típicas de la enfermedad de inicio en adultos (≥ 20 años de edad) incluyen ataxia, deterioro cognitivo y coreoatetosis, mientras que la epilepsia y la discapacidad intelectual son más comunes en aquellos con síntomas de inicio juvenil. La longitud de la expansión de repeticiones CAG en DRPLA dentro del gen *ATN1* se correlaciona fuertemente con la edad de inicio, con el fenotipo clínico alterado y la esperanza de vida, ya que, repeticiones más largas se vinculan a una edad de inicio más temprano y fenotipo más grave de la enfermedad. El pronóstico es desfavorable, la DRPLA evoluciona con bastante rapidez, con una media de duración de la enfermedad de 13 años. Sin embargo, algunos pacientes pueden alcanzar los 60 años de edad o más. Las convulsiones recurrentes, la presencia de disfagia provoca la aspiración frecuente de alimentos y fluidos lo que da lugar a bronconeumonía y con menor frecuencia el estatus epiléptico, representan las causas más comunes de muerte en los pacientes (4,5).

Metodología

- 1) Las muestras se obtuvieron del banco de muestras del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS) a las que previamente se excluyó SCA 2, 3, 7, 10 y 17.
- 2) Se realizó la extracción de ADN utilizando el método de sales de muestras de casos nuevos que se reclutaron durante el desarrollo de este trabajo.
- 3) Se hicieron diluciones de las muestras de DNA a 100 ng/ μ L para posteriormente realizar la amplificación de la región que contiene el repetido

CAG por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando los primers (Invitrogen) Fw: TCAACACACATCACCATCACCCAC y Rv: TAGGACCCTTGAGAAGTGGAA, se estandarizaron las condiciones del programa de amplificación por PCR.

Mezcla de reacción utilizada:

11.2 μL H_2O
2.5 μL Buffer 10x
1.5 μL MgCl_2 (50mM)
2 μL Primer forward (50 ng / μL)
2 μL Primer reverse (50 ng / μL)
0.5 μL DNTP'S (10mM)
0.3 μL Enzima amplitaq (2.5 U/ μl)
5 μL DNA (100 ng / μL)
25 μL Volumen final

Programa utilizado:

Desnaturalización inicial	95 °C	1 min	
Desnaturalización	95 °C	45s	
Alineamiento	60 °C	30s	35 ciclos
Elongación	72°C	1 min	
Elongación final	72°C	1 min	

- 4) Se analizaron los productos de PCR mediante electroforesis en gel de agarosa al 3%, usando un marcador de peso molecular conocido (Ladder 100 pb).
- 5) Las muestras que presentaron alelos expandidos, se les determinó el número de repetidos por electroforesis capilar, mediante análisis de fragmentos en un analizador genético de DNA (secuenciador ABI 3130 Applied Biosystem), empleando el primer Fw marcado con el fluoróforo FAM.
- 6) Se realizó el análisis de datos y conclusiones con los resultados obtenidos.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 104 pacientes, siendo el 50% hombres y 50% mujeres, con un rango de edad de 13-40 años. Del tamizaje se obtuvieron 4 casos que presentaron 2 bandas, lo que sugiere alelos de diferente tamaño como se muestra en la figura 1 esto representó el 3.8% de la muestra total. Por remodelación del Depto. de Genética, no fue posible realizar el análisis de fragmentos por lo que para cumplir con el objetivo de determinar el tamaño del repetido a estos pacientes y en

10 controles negativos se realizó el análisis por secuenciación tipo Sanger de cada una de las bandas presentes (Figura 2) para establecer el rango de repetidos en la muestra de población mexicana estudiada.

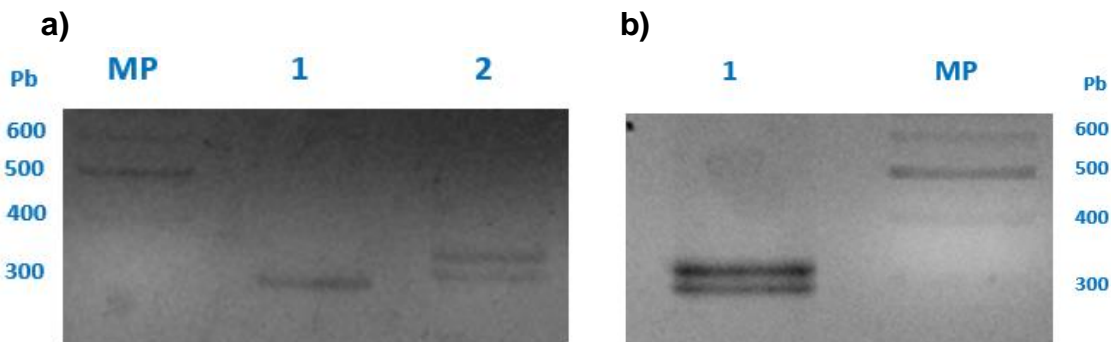


Figura 1. Electroforesis de los amplicones en gel al 3%

El producto de PCR esperado fue de 320 pb mostrando 1 sola banda como se observa en el carril 1a, sin embargo, en los pacientes positivos se encontraron 2 bandas de diferente tamaño como se observa en el carril 2a y 1b. Los productos secuenciados fueron analizados en sus electroferogramas mediante el software MEGA.

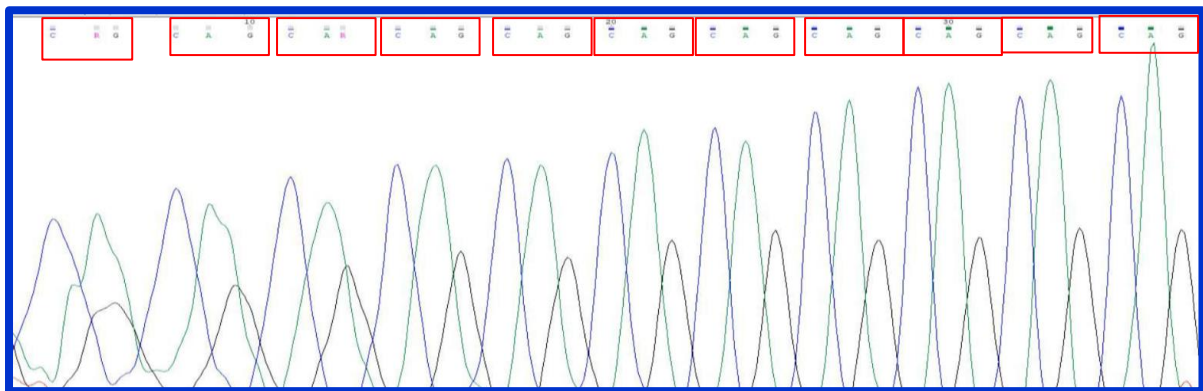


Figura 2. Electroferograma parcial de un paciente positivo

Se muestran los tripletes CAG (encerrados en cajas rojas) del alelo mutado de un paciente que presentó 22 repetidos.

El rango de repetidos del triplete CAG en los controles fue de alelos de 12-15 repetidos mientras que en los pacientes presentaron alelos normales de 9 a 13 repetidos y alelos expandidos o mutados de 19 a 29 repetidos como se muestra en la tabla 1, así como los principales síntomas clínicos típicos de esta enfermedad, que presentó cada uno de los pacientes.

Tabla 1. Principales características clínicas de los pacientes positivos

Hallazgos clínicos	Pacientes			
	1	2	3	4
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino
Edad de inicio	13 años	23 años	30 años	-
Última edad registrada	27	34	36	-
Núm. de repetidos CAG	13 y 29	9 y 19	15 y 29	9 y 22
Antecedentes familiares	Forma familiar (bisabuela y primos maternos afectados)	Esporádica Abuelo y tía paternos: Cardiopatía	Esporádica Madre: DM2 Padre: HAS	Se desconoce
Epilepsia	Si	No	No	Se desconoce
Ataxia	No	Si y temblor	Si	Si
Alteración cognitiva	Inatento, risa inmotivada	Probable neuropatía	Alteración de atención	Se desconoce
Alteraciones afectivas	Ansiedad depresión e irritabilidad	Depresión	Depresión	Se desconoce

* No se muestra información del paciente 4 debido a que no completó su expediente y se dio de baja en el instituto.

Análisis de resultados

En ocasiones el diagnóstico de DRPLA suele ser desafiante y puede sobrelaparse con otras enfermedades, como es el caso de algún otro tipo de SCA, aún más cuando no existen antecedentes familiares conocidos de la enfermedad, los síntomas clínicos pueden simular otros trastornos atáxicos adquiridos o de tipo familiar (9). Sin embargo, en este caso es importante realizar un diagnóstico diferencial en pacientes que presentan ataxia progresiva, coreoatetosis o demencia de inicio en la edad adulta, incluso si estos no son de ascendencia asiática y no tienen antecedentes familiares positivos para otros trastornos neurodegenerativos heredados (10). La identificación de los principales síntomas y del número de repetidos en estos pacientes es importante para futuros diagnósticos y para conocer su prevalencia en nuestra población. Es común en las enfermedades por

trinucleótidos repetidos de (CAG)_n, la presencia de depósitos de la proteína atrofina-1 en el núcleo de las neuronas afectadas, conocidos como inclusiones neuronales intranucleares (NII) (10), dando como resultado el mal funcionamiento de algunas zonas del cerebro.

Como se observa en la tabla 1 todos los pacientes con más de un alelo se consideraron positivos, sin embargo, después de realizar la secuenciación y analizar sus electroferogramas, muestran un alelo normal grande (29 repetidos), por lo que tiene el riesgo de incrementarse en sucesivas generaciones y dar origen a mutaciones *de novo*. Estos casos hasta su último registro presentan de 8 -16 años de progresión similar a lo reportado (4,9). Las alteraciones afectivas y cognitivas son síntomas muy representativos de esta enfermedad en pacientes de inicio juvenil como se observa en el paciente 1 y concuerdan con lo reportado por Rocha Cabrero, F., & De Jesus, O. (2022) donde mencionan que en la adolescencia y en la adultez temprana los síntomas psiquiátricos como irritabilidad, depresión y psicosis pueden ser las principales características de presentación de la enfermedad, de igual manera, la epilepsia es un síntoma frecuente que se presenta en este tipo de pacientes como lo comenta Carroll, L. S. *et al* (2018) afirmando que la epilepsia y la discapacidad intelectual son más comunes en aquellos con síntomas de inicio juvenil, con una mediana de edad de 15 a 19 años, incluyendo también, aislamiento social temprano, comportamiento violento, mutismo discapacidad intelectual leve, alteraciones psiquiátricas que incluyen autismo y trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y desarrollo de convulsiones (11). En este mismo paciente se encontró que es el único que tuvo antecedentes familiares por parte de primos y bisabuela materna los cuales presentaron epilepsia, los familiares afectados no tenían seguimiento clínico, sin embargo, en este caso no se observa la anticipación genética por transmisión paterna y probablemente se deba a que la madre sea portadora de algún alelo intermedio y al momento del estudio se encontraba asintomática. Al incrementarse el tamaño del alelo intermedio, da como resultado una mayor expansión y edad de inicio más temprana. Se ha observado que la anticipación por vía paterna es de 26–29 años/generación, mientras que la transmisión materna es de 14–15 años/generación (12,13).

El 50% de los pacientes probablemente positivos tuvo como diagnóstico inicial leucoencefalopatía, ya que al parecer este padecimiento es común en pacientes mayores con DRPLA con un número alto de repetidos CAG como lo menciona Silver, M. R., *et al* (2015). Los 2 pacientes de inicio esporádico presentaron ataxia, coreoatetosis y deterioro cognitivo leve lo que corresponde con los síntomas principales en pacientes adultos reportados en población asiática (8). Al tratar de obtener más información de los pacientes con presentación esporádica nos encontramos que existe falta de reconocimiento del trastorno en otros miembros de la familia o la muerte prematura de los padres antes de la aparición de los síntomas (14) lo que hace difícil más el diagnóstico de la enfermedad y esto conlleva a la

importancia de la historia familiar. Estos resultados abren la posibilidad de analizar un mayor número de muestras control sanas para poder establecer el rango de alelos normales en nuestra población, ya que aparentemente este es diferente al reportado en poblaciones asiáticas. Así como poder estudiar un mayor número de pacientes lo que nos permitirá conocer el comportamiento de estos alelos en las sucesivas generaciones y de esta manera establecer el rango de alelos normales, intermedios, de baja penetrancia y mutados.

Hasta el momento no existe algún tratamiento para combatir esta enfermedad, sin embargo, se ha observado en algunos estudios que existen medicamentos que actúan eficazmente en el control de algunos síntomas como es el caso del antiepiléptico levetiracetam utilizado para tratar la epilepsia mioclónica progresiva (PME) en pacientes juveniles(16) y el perampanel (PER) que según un estudio un paciente con DRPLA detuvo sus convulsiones habituales, que interferían con sus habilidades mentales y motoras después de su administración (17),de igual manera existen otros fármacos utilizados para disminuir los movimientos coreoatetosis, distónicos y mejorar potencialmente los síntomas de ataxia(18)(19) recomendados para usarse como tratamiento de DRPLA. Asimismo se ha empezado a trabajar con el uso de oligonucleótidos antisentido (ASO) con el propósito de regular a la baja los niveles de las proteínas poliQ patológicas, puesto que se espera que este tipo de terapias dirigidas al ARN pueden ser prometedoras en el tratamiento de DRPLA (20).

Conclusión

Se obtuvieron 4 pacientes positivos a la enfermedad de DRPLA, entre ellos 1 caso juvenil de presentación familiar y 3 adultos esporádicos, representando el 3.8% de la muestra total estudiada, los cuales presentaron un fenotipo similar a los reportados en población japonesa.

Los controles negativos se encontraron en un rango de 12-15 repetidos, menor al promedio de la población asiática que su rango normal es más de 20 repetidos; los pacientes probablemente positivos se encontraron un alelo normal grande, mayor a lo de los controles con lo que podemos decir que en población mexicana el rango de repetidos para presentar síntomas de la enfermedad puede ser menor.

Identificar los síntomas y darle seguimiento a la enfermedad ayuda a mejorar el diagnóstico en futuros pacientes, ya que DRPLA es una enfermedad autosómica dominante lo que quiere decir que va a afectar al 50% de los hijos, sin embargo este trabajo ayudó a identificar los síntomas clínicos más característicos de esta enfermedad tanto en pacientes de inicio juvenil como en edad adulta de presentación familiar y esporádica.

Referencias bibliográficas.

- 1) Lehrach, H., & Wanker, E. E. (2001). Huntington's disease: from gene to potential therapy. *Dialogues in clinical neuroscience*, 3(1), 17–23. <https://doi.org/10.31887/dcns.2001.3.1/hlehrach>
- 2) Veneziano, L., Mantuano, E., Catalli, C., Gellera, C., Durr, A., Romano, S., Spadaro, M., Frontali, M., & Novelletto, A. (2014). A shared haplotype for dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA) in Italian families testifies of the recent introduction of the mutation. *Journal of human genetics*, 59(3), 153–157. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.137>
- 3) Sharma P, Shaikh RG, Shamim U, Anand V, Chakrabarty B, Gulati S, Sonakar AK, Ahmad I, Garg A, Srivastava AK, Faruq M. (2020). Genetically confirmed first Indian dentatorubral–pallidolusian atrophy kindred: A case report. *Ann Mov Disord* 3:60-4DOI: 10.4103/AOMD.AOMD_38_19
- 4) Jellinger, K.A. Pallidal degenerations and related disorders: an update. *J Neural Transm* 129, 521–543 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02392-2>
- 5) Carroll, L. S., Massey, T. H., Wardle, M., & Peall, K. J. (2018). Dentatorubral-pallidolusian Atrophy: An Update. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N. Y.)*, 8, 577. <https://doi.org/10.7916/D81N9HST>
- 6) Paradisi, I., Ikonomu, V., & Arias, S. (2016). Spinocerebellar ataxias in Venezuela: genetic epidemiology and their most likely ethnic descent. *Journal of human genetics*, 61(3), 215–222. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.131>
- 7) Bidollari, E., Rotundo, G., Altieri, F., Amicucci, M., Wiquel, D., Ferrari, D., Goldoni, M., Bernardini, L., Consoli, F., De Luca, A., Fanelli, S., Lamorte, G., D'Agruma, L., Vescovi, A. L., Squitieri, F., & Rosati, J. (2019). Generation of induced pluripotent stem cell line CSSi008-A (4698) from a patient affected by advanced stage of Dentato-Rubral-Pallidolusian atrophy (DRPLA). *Stem cell research*, 40, 101551. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2019.101551>
- 8) Palmer, E. E., Hong, S., Al Zahrani, F., Hashem, M. O., Aleisa, F. A., Ahmed, H., Kandula, T., Macintosh, R., Minoche, A. E., Puttick, C., Gayevskiy, V., Drew, A. P., Cowley, M. J., Dinger, M., Rosenfeld, J. A., Xiao, R., Cho, M. T., Yakubu, S. F., Henderson, L. B., Guillen Sacoto, M. J., ... Arold, S. T. (2019). De Novo Variants Disrupting the HX Repeat Motif of ATN1 Cause a Recognizable Non-Progressive Neurocognitive Syndrome. *American journal of human genetics*, 104(3), 542–552. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.01.013>
- 9) Chaudhry, A., Anthanasiou-Fragkouli, A., & Houlden, H. (2021). DRPLA: understanding the natural history and developing biomarkers to accelerate therapeutic trials in a globally rare repeat expansion disorder. *Journal of neurology*, 268(8), 3031–3041. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10218-6>
- 10) Tunc, S., Tadic, V., Zühlke, C., Hellenbroich, Y., & Brüggemann, N. (2018). Pearls & Oy-sters: Family history of Huntington disease disguised a case of

- dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neurology*, 90(3), 142–143. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004833>
- 11) Rocha Cabrero, F., & De Jesus, O. (2022). Dentatorubral Pallidoluysian Atrophy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560862/>
 - 12) Lindsay, E., & Storey, E. (2017). Cognitive Changes in the Spinocerebellar Ataxias Due to Expanded Polyglutamine Tracts: A Survey of the Literature. *Brain sciences*, 7(7), 83. <https://doi.org/10.3390/brainsci7070083>
 - 13) Yamada M. (2010). Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA): The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 30(5), 453–457. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2010.01120.x>
 - 14) Suzuki, Y., & Yazawa, I. (2011). Pathological accumulation of atrophin-1 in dentatorubralpallidoluysian atrophy. *International journal of clinical and experimental pathology*, 4(4), 378–384.
 - 15) Silver, M. R., Sethi, K. D., Mehta, S. H., Nichols, F. T., & Morgan, J. C. (2015). Case report of optic atrophy in Dentatorubropallidoluysian Atrophy (DRPLA). *BMC neurology*, 15, 260. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0520-0>
 - 16) Veneziano L, Frontali M. DRPLA. 1999 Aug 6 [Updated 2016 Jun 9]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1491/>
 - 17) Kobayashi, K., Takeuchi, A., Oka, M., Akiyama, M., & Ohtsuka, Y. (2012). Amelioration of disabling myoclonus in a case of DRPLA by levetiracetam. *Brain & development*, 34(5), 368–371. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.07.013>
 - 18) Shiraishi, H., Egawa, K., Ito, T., Kawano, O., Asahina, N., & Kohsaka, S. (2017). Efficacy of perampanel for controlling seizures and improving neurological dysfunction in a patient with dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Epilepsy & behavior case reports*, 8, 44–46. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.05.004>
 - 19) Muñoz, E., Campdelacreu, J., Ferrer, I., Rey, M. J., Cardozo, A., Gómez, B., & Tolosa, E. (2004). Severe cerebral white matter involvement in a case of dentatorubropallidoluysian atrophy studied at autopsy. *Archives of neurology*, 61(6), 946–949. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.946>
 - 20) Van de Warrenburg, B. P., van Gaalen, J., Boesch, S., Burgunder, J. M., Dürr, A., Giunti, P., Klockgether, T., Mariotti, C., Pandolfo, M., & Riess, O. (2014). EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *European journal of neurology*, 21(4), 552–562. <https://doi.org/10.1111/ene.12341>