

Genómica clínica en ataxias hereditarias

Luis Leonardo Flores Lagunes y Pablo Arturo Acosta Méndez

Instituto Nacional de Medicina Genómica, Secretaría de Salud, México

Las condiciones neurológicas de origen genético son heterogéneas en etiología y presentación clínica, por esto se requieren abordajes con herramientas diagnósticas de alto rendimiento. Estas herramientas deben tener un uso mesurado y diligente para lograr buenos rendimientos diagnósticos. El abordaje de las ataxias hereditarias es un ejemplo claro de esta situación y la genómica clínica, con el uso de la secuenciación masiva paralela que integra la identificación de variantes de secuencia y en número de copias, logra un aceptable número de diagnósticos en series de pacientes. Esto sugiere que otros mecanismos diferentes de los detectados con secuenciación de exoma completo permitirán identificar la causa genética de otros casos.

DEFINICIÓN DEL TÉRMINO ATAXIA

El término ataxia se refiere a la pérdida de coordinación en las extremidades, habla y movimientos oculares (de Silva *et al.*, 2019). El diagnóstico de esta condición es esencialmente clínico, pero su abordaje etiológico requiere un uso extenso de la infraestructura hospitalaria y herramientas de diagnóstico altamente especializadas (Ashizawa y Xia, 2016; Kuo, 2019). Las causas de la ataxia son diversas y complejas, desde algunas relativamente frecuentes como uso de medicamentos, eventos vasculares cerebrales e infecciones, hasta condiciones ultra raras como condiciones genéticas, mitocondriales y autoinmunes (Kuo, 2019).

Las ataxias hereditarias son un grupo amplio y complejo de enfermedades monogénicas que actualmente pueden ser diagnosticadas con el uso de la tecnología de secuenciación masiva paralela, sin embargo algunos pacientes continúan sin un diagnóstico etio-

lógico a pesar del uso amplio de la secuenciación masiva (Ngo *et al.*, 2020).

CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS HEREDITARIAS

Existen múltiples clasificaciones basadas en el curso de la enfermedad y modelo de herencia, permitiendo correlacionar el tiempo de inicio y la duración de la ataxia.

Las personas con antecedentes familiares ya sea padres afectados o exclusivamente hermanos, tienen una mayor probabilidad de tener una causa genética y hereditaria (Witek, Hawkins y Hall, 2021). Sin embargo, aquellos pacientes sin historia familiar denominados colectivamente como esporádicos pueden tener una causa genética hasta en un 19% de los casos (Schöls *et al.*, 2000). Los pacientes con ataxia de presentación familiar o esporádica pueden ser genéticos en porcentajes diferentes, pero se recomienda el análisis genómico en ambos subgrupos. El especialista que evalúa la historia familiar puede discriminar otras formas de herencia como materna y ligada al X, y aunque menos frecuentes que las formas autosómicas dominantes o recesivas, en ocasiones son indistinguibles en el árbol genealógico.

A continuación, se describen las condiciones por tipo de herencia, a saber, ataxias autosómicas dominantes, ataxias autosómicas recesivas y ataxias ligadas al cromosoma X.

Ataxias autosómicas dominantes

Se han descrito 39 genes que comprenden 44 ataxias espinocerebelosas (SCA, del inglés spino cerebellar ataxia) autosómicas dominantes (Tabla 1). La ex-



Tabla 1. Autosómicas dominantes

Tipo de Ataxia y Epónimo	# OMIM Fenotipo	Gen o genes afectados	<i>locus o loci</i>
SCA1	164400	<i>ATXN1</i>	6p22.3
SCA2	183090	<i>ATXN2</i>	12q24.12
SCA3	109150	<i>ATXN3</i>	14q32.12
SCA4	600223	<i>ZFHX3</i>	16q22.2-q22.3
SCA5	600224	<i>SPTBN2</i>	11q13.2
SCA6	183086	<i>CACNA1A</i>	19p13.13
SCA7	164500	<i>ATXN7</i>	3p14.1
SCA8	608768	<i>ATXN8, ATXN8OS</i>	13q21
SCA9	612876	NA	NA
SCA10	603516	<i>ATXN10</i>	22q13.31
SCA11	604432	<i>TTBK2</i>	15q15.2
SCA12	604326	<i>PPP2R2B</i>	5q32
SCA13	605259	<i>KCNC3</i>	19q13.33
SCA14	605361	<i>PRKCG</i>	19q13.42
SCA15, SCA16	606658	<i>ITPR1</i>	3p26.1
SCA17	607136	<i>TBP</i>	6q27
SCA18	NA	NA	7q22-q32
SCA19, SCA22	607346	<i>KCND3</i>	1p13.2
SCA20	608687	NA	11q12
SCA21	607454	<i>TMEM240</i>	1p36.33
SCA23	610245	<i>PDYN</i>	20p13
SCA25	608703	<i>PNPT1</i>	2p16.1
SCA26	609306	<i>EEF2</i>	19p13.3
SCA27A, SCA27B	609306	<i>FGF14</i>	13q33.1
SCA28	610246	<i>AFG3L2</i>	18p11.21
SCA29	117360	<i>ITPR1</i>	3p26.1
SCA30	613371	NA	4q34.3-q35.1
SCA31	117210	<i>BEAN1</i>	16q21
SCA32	613909	NA	7q32-q33
SCA34	133190	<i>ELOVL4</i>	6q14.1
SCA35	613908	<i>TGM6</i>	20p13
SCA36	614153	<i>NOP56</i>	20p13
SCA37	615945	<i>DAB1</i>	1p32.2-p32.1
SCA38	615957	<i>ELOVL5</i>	6p12.1
SCA40	616053	<i>CCDC88C</i>	14q32.11-q32.12
SCA41	616410	<i>TRPC3</i>	4q27
SCA42	616795	<i>CACNA1G</i>	17q21.33

Tabla 1. Autosómicas dominantes (continuación)

Tipo de Ataxia y Epónimo	# OMIM Fenotipo	Gen o genes	locus o loci
SCA ₄₃	617018	<i>MME</i>	3q25.2
SCA ₄₄	617691	<i>GRM1</i>	6q24.3
SCA ₄₅	617769	<i>FAT2</i>	5q33.1
SCA ₄₆	617770	<i>PLD3</i>	19q13.2
SCA ₄₇	617931	<i>PUM1</i>	1p35.2
SCA ₄₈	618093	<i>STUB1</i>	16p13.3
SCA ₄₉	619806	<i>SAMD9L</i>	7q21.2
SCA ₅₀	620158	<i>NPTX1</i>	17q25.3
DRPLA	125370	<i>ATN1</i>	12p13.31

pansión del trinucleótido CAG en estado heterocigoto en cada gen respectivamente, en la mayoría de los casos, es la causa de estos trastornos (Coarelli *et al.*, 2023). Las ataxias con este patrón de herencia suelen manifestarse en la edad adulta, alrededor de los 35 años, y se repiten en generaciones sucesivas sin diferenciar por sexo. Dentro de las SCA más frecuentes se encuentran la SCA tipo 1, 2, 3, 6, 7 y 17. Se sugiere que una vez descartadas se evalúen las siguientes: SCA 10, 12, 36 y 37 (Coarelli *et al.*, 2023). En los últimos años se han descrito 9 nuevos genes asociados a SCA.

Ataxias autosómicas recesivas

La Sociedad Internacional de Desordenes del Movimiento y Parkinson ha propuesto una nomenclatura para las ataxias autosómicas recesivas (ARCA, Autosomal recessive cerebellar ataxia). Esta clasificación comprende 59 entidades diferentes, la mayoría se distingue por tener un inicio temprano (antes de los 25 años) y una progresión gradual (Tabla 2). Pueden afectar al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico o a una combinación de ambos. Son más prevalentes en poblaciones con alta consanguinidad (Anheim *et al.*, 2012; Synofzik *et al.*, 2019).

Una causa de ataxia autosómica recesiva es la Ataxia de Friedreich, la cual es frecuente en personas con

ancestría europea, sin embargo, en México es poco común. La causa de esta condición es la expansión bialélica del trinucleótido: guanina, y dos adeninas (GAA) en el primer intrón del gen FXN. En 2% de los casos puede encontrarse una expansión en un alelo y una variante de secuencia en el otro alelo (Bidichandani *et al.*, 1993)(referencia actualizada el 31 de Octubre 2024).

La segunda ARCA más común es la Ataxia Telangiectasia. Variantes deletéreas en ATM en estado homocigoto o heterocigoto compuesto son la causa de esta condición que se caracteriza por telangiectasias, apraxia oculomotora y distonía. En el 90% de los pacientes se pueden detectar niveles de alfa-feto proteína elevados (>100 mcg/L). ATM codifica a una proteína con el mismo nombre que tiene una respuesta celular a alteraciones en DNA y mantenimiento de estabilidad del genoma (Collyer y Rajan, 2024). Los portadores (heterocigotos) de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en este gen tienen una predisposición genética al cáncer, principalmente al cáncer pancreático, cáncer de mama, leucemia y linfoma.

Ataxias ligadas al cromosoma X

Este subgrupo de ataxias es amplio, y continúa siendo explorado y reportado (Tabla 3). Estas condicio-

Tabla 2. Ataxias Autosómicas Recesivas			
Tipo de Ataxia y Epónimo	# OMIM	Gen o genes afectados	locus o loci
Ataxia Espástica 2	610357	<i>KIF1C</i>	17p13.2
Ataxia Espástica 3	614623	<i>MARS2</i>	2q33.1
Ataxia Espástica 5	604277	<i>AFG3L2</i>	18p11.21
Ataxia Espástica 9	616188	<i>CHP1</i>	15q15.1
Ataxia Espástica 10	613886	<i>COQ4</i>	9q34.11
Ataxia Espástica 8 con leucodistrofia hipomielinizante	619080	<i>NKX6-2</i>	10q26.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 2	611518	<i>PMPCA</i>	9q34.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 3	611743	<i>WASF3</i>	6p23-p21
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 4	617207	<i>VPS13D</i>	1p36.22-p36.21
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 6	608029		20q11-q13
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 7	204500	<i>TPP1</i>	11p15.4
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 8	608441	<i>SYNE1</i>	6q25.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 10	613728	<i>ANO10</i>	3p22.1-p21.33
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 11	619095	<i>SYT14</i>	1q32.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 12	605131	<i>WWOX</i>	16q23.1-q23.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 13	612424	<i>GRM1</i>	6q24.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 14	604658	<i>SPTBN2</i>	11q13.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 15	619092	<i>RUBCN</i>	3q29
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 16	606589	<i>STUB1</i>	16p13.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 17	616414	<i>CWF19L1</i>	10q24.31
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 18	612093	<i>GRID2</i>	4q22.1-q22.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 20	613576	<i>SNX14</i>	6q14.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 21	607485	<i>SCYL1</i>	11q13.1
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 22	619097	<i>VWA3B</i>	2q11.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 23	614945	<i>TDP2</i>	6p22.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 24	618402	<i>UBA5</i>	3q22.1
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 25	611646	<i>ATG5</i>	6q21
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 26	619084	<i>XRCC1</i>	19q13.31
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 27	618324	<i>GDAP2</i>	1p12
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 28	613695	<i>THG1L</i>	5q33.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 29	619090	<i>VPS41</i>	7p14.1
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 30	618091	<i>PITRM1</i>	10p15.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 31	611758	<i>ATG7</i>	3p25.3
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 32	618094	<i>PRDX3</i>	10q26.11
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 33	619096	<i>RNU12</i>	22q13.2
Ataxia Espinocerebelosa Autosómica Recesiva 34	608665	<i>CA8</i>	8q12.1
Ataxia Espinocerebelosa con Neuropatía Axonal Recesiva 1	612167	<i>TDP1</i>	14q32.11
Ataxia Espinocerebelosa con Neuropatía Axonal Recesiva 2	607797	<i>SETX</i>	9q34.13
Ataxia Espinocerebelosa con Neuropatía Axonal Recesiva 3	619081	<i>COA7</i>	1p32.3
Ataxia Charlevoix-Saguenay	604490	<i>SACS</i>	13q12

Tabla 2. Ataxias Autosómicas Recesivas (continuación)			
Tipo de Ataxia y Epónimo	# OMIM	Gen o genes afectados	locus o loci
Ataxia con deficiencia de Vitamina E	277460	TTPA	8q12.3
Ataxia de columnas posteriores con retinitis pigmentaria	612949	FLVCR1	1q32.3
Ataxia de Friedreich	229300	FXN	9q13
Ataxia de las islas caimán	606002	ATCAY	19p13.3
Ataxia Espástica o4	614405	MTPAP	10p11.23
Ataxia por deficiencia de coenzima Q	613511	COQ8A	1q42.13
Ataxia Telangiectasia	208900	ATM	11q22.3
Ataxia Telangiectasia-like	604391	MRE11	11q21
Deficiencia de biotinidasa	253260	BTB	3p25
Enfermedad de Sandhoff de inicio tardío	268800	HEXB	5q13
Enfermedad de Bassen-Kornzweig. Abetalipoproteinemia	607839	MTTP	4q24
Enfermedad de Hartnup	234500	SLC6A19	5p15.33
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	257220; 601015	NPC1, NPC2	18q11.2, 14q24.3
Enfermedad de Refsum	266500	PHYH, PEX7	10p13, 6q23
Enfermedad de Tay-Sachs de inicio tardío	272800	HEXA	15q23
Síndrome CAMRQ1	223700	VLDLR	9p24.2
Síndrome de Bouche-Neuhäuser	603197	PNPLA6	19p13.2
Síndrome de CAMRQ4	612067	ATP8A2	13q12
Síndrome de CANVAS	618192	RFC1	4p14
Síndrome de CARMQ2	615588	WDR81	17p13.3
Síndrome de depleción mitocondrial 7	271245	TWINK	10q24.31
Síndrome de Gordon Holmes. Ataxia Cerebelosa e hipogonadismo hipogonadotrópico	613743	RNF216	7p22
Síndrome de Joubert	608629; 610142; 256100	AHL1, CEP290, NPHP1	9q34, 11p12, 6q23, 2q13, 12q21
Síndrome de Marinesco-Sjögren.	602579	SIL1	5q32

nes se caracterizan por presentar hipotonía, retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual y signos cerebelares con particular énfasis en la ataxia, pero no exclusivamente. (Zanni y Bertini, 2018).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las ataxias hereditarias es variable de acuerdo con el país que se considere. En México mediante una encuesta basada en la atención clínica de la Ciudad de México, se identificó una prevalencia

de 12 por cada 100 000 habitantes (Jardim *et al.*, 2023). En el mundo las ataxias autosómicas dominantes tienen una prevalencia de 0.0 a 5.6 por cada 100 000 individuos, y las formas recesivas un 0.0 a 0.72 por cada 100 000 individuos (Ruano *et al.*, 2014).

Gracias al avance tecnológico reciente se han identificado nuevas causas hereditarias monogénicas y se pueden identificar múltiples causas en un solo análisis genético (por ejemplo: secuenciación de exoma completo o genoma completo), sin embargo solo se

Tipo de Ataxia y Epónimo	#OMIM	Gen o genes afectados	locus o loci
Ataxia espinocerebelar ligada al X tipo 1 (SCAX1)	302500	<i>ATP2B3-PMCA3</i>	Xq28
Ataxia espinocerebelar ligada al X tipo 2 (SCAX2)	302600	NA	NA
Ataxia espinocerebelar y sordera ligada al X tipo 3 (SCAX3)	301790	NA	NA
Ataxia espinocerebelar y demencia tipo 4 (SCAX4)	301840	NA	Xq26-qter
Ataxia espinocerebelar ligada al X tipo 5 (SCAX5)	300703	NA	Xq25-q27.1
Anemia sideroblástica con ataxia ligada al X	301310	<i>ABCB7</i>	Xq13.3
Ataxia congénita no progresiva con atrofia cerebelosa y defecto del transporte de cobre	300489	<i>ATP7A</i>	Xq21.1
Ataxia infantil con atrofia cerebelosa	302800	<i>GJB1</i>	Xq13.1
Discapacidad intelectual ligada al X con hipoplasia cerebelosa y apariencia facial distintiva tipo Billuart	300486	<i>OPHN1</i>	Xq12
Trastorno del desarrollo intelectual y microcefalia con hipoplasia pontina y cerebelosa	300749	<i>CASK</i>	Xp11.4
Trastorno del desarrollo intelectual ligado al X, tipo Christianson	300243	<i>SLC9A6</i>	Xq26.3
Discapacidad intelectual con hipoplasia del vermis; temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil	300623	<i>FMR1</i>	Xq27.3
Discapacidad intelectual, hipoplasia cerebelosa y baja estatura	300998	<i>RPL10</i>	Xq28
Síndrome de Allan-Herndon-Dudley o Discapacidad intelectual con ataxia y aumento de los niveles de hormona tiroidea	300523	<i>SLC16A2</i>	Xq13.2
Parkinsonismo, espasticidad y ataxia	300911	<i>ATP6AP2</i>	Xp11.4
Variante atáxica de la adrenoleucodistrofia	300100	<i>ABDC1</i>	Xq28
Hipoplasia cerebelosa y pancitopenia o Síndrome Zinsser-Cole-Engman o síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson	305000	<i>DKC1</i>	Xq28
Signo del molar, polidactilia y retinitis pigmentosa o síndrome de Joubert tipo 10	300804	<i>OFD1</i>	Xp22.2
Hipoplasia cerebelosa y malformaciones de la línea media	300000	<i>MID1</i>	Xp22.2
Hipoplasia cerebelosa y heterotaxia	314390	<i>ZIC3</i>	Xq26.3
Ataxia ligada al X con hipoacusia o Hipoacusia, distonía e hipomielinización cerebral	300475	<i>BCAP31</i>	Xq28

logra un diagnóstico en el 50 % de los casos de ataxia cerebelosa (Ngo *et al.*, 2020). Esto revela que es posible que genes no descubiertos hasta la fecha u otras alteraciones biológicas como variantes epigenéticas, cambios en los dominios de cromatina o alteraciones estructurales complejas, entre otras podrían explicar el origen de algunos trastornos (Wortmann *et al.*, 2022).

GENÓMICA CLÍNICA EN ATAXIAS HEREDITARIAS

La genómica clínica aborda estos padecimientos con considerables ventajas, como un menor tiempo para la conclusión diagnóstica y la capacidad de identificar la etiología genética en condiciones con gran heterogeneidad genética y alélica (Lupski *et al.*, 2020). Aún con el uso más adecuado de la tecnología genómica

y otros biomarcadores, la exploración clínica y la historia familiar siguen siendo los recursos necesarios para iniciar el abordaje clínico-molecular. Permiten identificar el patrón de herencia, el inicio de la enfermedad, otros síntomas asociados y anomalías congénitas estructurales y funcionales diversas (Kuo, 2019).

Debido a que la mayoría de los diseños comerciales de secuenciación de exoma capturan las regiones exónicas y pocos nucleótidos dentro del intrón, existen alteraciones que podrían no ser identificadas por la secuenciación de exoma completo como las siguientes:

Las variantes en número de copias representan el 1 al 2.9 % en series numerosas de pacientes con ataxia hereditaria (Ngo *et al.*, 2020; Ghorbani *et al.*, 2023),

Secuencias repetidas tipo microsatélites, que son la variación genética principalmente causal de las ataxias autosómicas dominantes y algunas autosómicas recesivas como la ataxia de Friedreich y el espectro de trastornos relacionados a RFC1 o CANVAS (ataxia cerebelosa, neuropatía y areflexia vestibular) (Vegezzi *et al.*, 2024),

Minisatélites, como el caso de la epilepsia mioclónica progresiva tipo 1 con patrón de herencia autosómico recesivo. Las variantes genéticas causales de este fenotipo son la expansión de un dodecámero de repetidos (CCCCGCCCGCG) que se localiza en la región 5' del gen CSTB (Laloti *et al.*, 1997). Este minisatélite se encuentra fuera de las regiones codificantes del gen y ha sido descrito en asociación con ataxia, con deterioro durante la edad escolar (Ramachandran *et al.*, 2009).

Reorganizaciones estructurales como microdeleciones y microduplicaciones, pueden ocasionar ataxia (Tentler *et al.*, 1999; Nimmakayalu *et al.*, 2013; Dubruc *et al.*, 2014; Cafiero *et al.*, 2015) o acompañar a otras variantes puntuales para dar origen a fenotipos puramente de ataxia, aunque la mayoría de las veces resultan en fenotipos clínicos más complejos (Pelliccia *et al.*, 2020; Komatsu *et al.*, 2022).

Aunque la secuenciación de genoma completo parece la estrategia más amplia actualmente, el uso concomitante de secuenciación de DNA, RNA y el análisis de otras biomoléculas, considerado como multiómica, parece una propuesta necesaria para identificar un mayor número de casos (Ching-López *et al.*, 2021; Audet *et al.*, 2023).

El manejo para ataxias hereditarias es complejo y requiere la colaboración inter y transdisciplinar de múltiples especialistas, considerando como elemento imprescindible la rehabilitación y terapia física para mejorar la movilidad y reducir las complicaciones neurológicas presentes o latentes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):636-46. doi: 10.1056/NEJMra1006610.

Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016 Aug;22(4 Movement Disorders):1208-26. doi: 10.1212/CON.0000000000000362.

Audet S, Triassi V, Gelinat M, Legault-Cadieux N, Ferraro V, Duquette A, Tetreault M. Integration of multi-omics technologies for molecular diagnosis in ataxia patients. *Front Genet.* 2024 Jan 4;14:1304711. doi: 10.3389/fgene.2023.1304711.

Bidichandani SI, Delatycki MB, Napierala M, Duquette A. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [updated 2024 Oct 31]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.

Cafiero C, et al. Novel de novo heterozygous loss-of-function variants in MED13L and further delineation of the MED13L haploinsufficiency syndrome. *Eur J*

- Hum Genet. 2015 Nov;23(11):1499-504. doi: 10.1038/ejhg.2015.19.
- Ching-López A, et al. Combined Genome, Transcriptome and Metabolome Analysis in the Diagnosis of Childhood Cerebellar Ataxia. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 15;22(6):2990. doi: 10.3390/ijms22062990.
- Coarelli G, Coutelier M, Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: new genes and progress towards treatments. *Lancet Neurol*. 2023 Aug;22(8):735-749. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00068-6.
- Collyer J, Rajan DS. Ataxia telangiectasia. *Semin Pediatr Neurol*. 2024 Dec;52:101169. doi: 10.1016/j.spn.2024.101169
- Dubruc E, et al. A new intellectual disability syndrome caused by CTNNB1 haploinsufficiency. *Am J Med Genet A*. 2014 Jun;164A(6):1571-5. doi: 10.1002/ajmg.a.36484
- Ghorbani F, et al. Copy Number Variant Analysis of Spinocerebellar Ataxia Genes in a Cohort of Dutch Patients With Cerebellar Ataxia. *Neurol Genet*. 2023 Feb 2;9(1):e200050. doi: 10.1212/NXG.0000000000200050.
- Jardim LB, et al. An Exploratory Survey on the Care for Ataxic Patients in the American Continents and the Caribbean. *Cerebellum*. 2023 Aug;22(4):708-718. doi: 10.1007/s12311-022-01442-Z.
- Komatsu K, et al. A new case of concurrent existence of PRRT2-associated paroxysmal movement disorders with c.649dup variant and 16p11.2 microdeletion syndrome. *Brain Dev*. 2022 Aug;44(7):474-479. doi: 10.1016/j.braindev.2022.03.008.
- Kuo SH. Ataxia. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Aug;25(4):1036-1054. doi: 10.1212/CON.0000000000000753.
- Lalioti MD, et al. Identification of mutations in cystatin B, the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Am J Hum Genet*. 1997 Feb;60(2):342-51.
- Lupski JR, et al. Clinical genomics and contextualizing genome variation in the diagnostic laboratory. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 Oct;20(10):995-1002. doi: 10.1080/14737159.2020.1826312.
- Ngo KJ, et al. A diagnostic ceiling for exome sequencing in cerebellar ataxia and related neurological disorders. *Hum Mutat*. 2020 Feb;41(2):487-501. doi: 10.1002/humu.23946.
- Nimmakayalu M, et al. Apparent germline mosaicism for a novel 19p13.13 deletion disrupting NFIX and CACNA1A. *Am J Med Genet A*. 2013 May;161A(5):1105-9. doi: 10.1002/ajmg.a.35790.
- Pelliccia V, et al. A case of Friedreich ataxia in an adolescent with 16p11.2 microdeletion syndrome. *Neurol Sci*. 2020 Mar;41(3):721-722. doi: 10.1007/s10072-019-04075-Z
- Ramachandran N, et al. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia*. 2009 May;50 Suppl 5:29-36. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02117.x.
- Ruano L, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174-83. doi: 10.1159/000358801.
- Schöls L, et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet*. 2000 Aug;107(2):132-7. doi: 10.1007/s004390000346.
- de Silva R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 20;14(1):51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9.
- Synofzik M, et al. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. *Neuron*. 2019 Feb 20;101(4):560-583. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.049. PMID: 30790538.
- Tentler D, et al. Deletion including the oligophrenin-1 gene associated with enlarged cerebral ventricles, cerebellar hypoplasia, seizures and ataxia. *Eur J Hum Genet*. 1999 Jul;7(5):541-8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200320.
- Vegezzi E, et al. Neurological disorders caused by novel non-coding repeat expansions: clinical fea-

tures and differential diagnosis. *Lancet Neurol.* 2024 Jul;23(7):725-739. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00167-4

Witek N, et al. Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021 Feb 26;21(3):13. doi: 10.1007/s11910-021-01092-4

Wortmann SB, et al. How to proceed after "negative" exome: A review on genetic diagnostics, limitations, challenges, and emerging new multi-omics techniques. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Jul;45(4):663-681. doi: 10.1002/jimd.12507

Zanni G, Bertini E. X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:175-189. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00011-1.

Palabras clave: ataxias, ataxias hereditarias.

Publicado online: 4 abril 2025