

Aproximación diagnóstica de las ataxias hereditarias en el Perú

Diagnostic approach to hereditary ataxias in Peru

Andree Yerba-Coanqui^{1,2} , Jesus Gutierrez-Arratia¹ ,
Elison Sarapura-Castro^{1,3} , Andrea Rivera-Valdivia^{1,3} ,
Maryenela Illanes-Manrique^{1,3} , Ismael Araujo-Aliaga^{1,3} ,
Ana Saldarriaga-Mayo^{1,3} , Richard S. Rodriguez^{1,3} ,
Mario Cornejo-Olivas^{1,3} 

RESUMEN

Las ataxias hereditarias representan un grupo diverso de enfermedades neurogenéticas caracterizadas por alteraciones en la coordinación motora, debido a la disfunción del cerebelo o sus vías asociadas. Estas enfermedades incluyen formas autosómicas dominantes, recesivas, ligadas al cromosoma X y mitocondriales. El diagnóstico y el tratamiento son complejos, más aún en regiones con recursos limitados como Perú y otros países de Latinoamérica, donde se presentan desafíos adicionales. Esta revisión propone un enfoque diagnóstico estructurado para las ataxias hereditarias que consiste en cinco ejes: 1) confirmación del tipo de ataxia (cerebelosa o no cerebelosa); 2) edad de inicio; 3) forma de presentación (predominantemente pura o plus); 4) historia familiar; y 5) exclusión de causas reversibles o secundarias. Los estudios auxiliares más útiles en el diagnóstico diferencial, dependiendo de la información recolectada de los 5 ejes, incluyen análisis séricos, neuroimagen, estudios neurofisiológicos, evaluaciones neurooftalmológicas, pruebas vestibulares y estudios genéticos (genes específicos, paneles genéticos, exoma y genoma clínico). La implementación de un enfoque diagnóstico basado en estos pilares optimiza tanto el diagnóstico como el manejo clínico de esta enfermedad, especialmente en contextos con recursos limitados.

Palabras claves: ataxias hereditarias; diagnóstico; diagnóstico diferencial; ataxias espinocerebelosas; degeneraciones espinocerebelosas.

ABSTRACT

Hereditary ataxias represent a diverse group of neurogenetic disorders characterized by impairments in motor coordination due to dysfunction of the cerebellum or its associated pathways. These diseases include autosomal dominant,

Citar como:

Yerba-Coanqui A, Gutierrez-Arratia J, Sarapura-Castro E, Rivera-Valdivia A, Illanes-Manrique M, Araujo-Aliaga I, Saldarriaga-Mayo A, Rodriguez RS, Cornejo-Olivas M. Aproximación diagnóstica de las ataxias hereditarias en el Perú. *Rev Neuropsiquiatr.* 2026; 89(1): 67-82. DOI: 10.20453/rnp.v89i1.6254

Recibido: 17-01-2025

Aceptado: 15-12-2025

En línea: 31-03-2026

Correspondencia:

Mario Cornejo-Olivas

✉ mcornejool@cientifica.edu.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

¹ Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Centro de Investigación Básica en Neurogenética. Lima, Perú.

² Hospital Carlos Monge Medrano. Puno, Perú.

³ Universidad Científica del Sur, Neurogenetics Working Group. Lima, Perú.

recessive, X-linked, and mitochondrial forms. The diagnosis and management of hereditary ataxias are complex and face additional challenges in resource-limited regions such as Peru and other Latin American countries. This review proposes a structured diagnostic approach for hereditary ataxias based on five key pillars: (1) confirmation of the type of ataxia (cerebellar or non-cerebellar), (2) age of onset, (3) mode of presentation (predominantly pure or plus), (4) family history, and (5) exclusion of reversible or secondary causes. The most useful ancillary test/procedures for differential diagnosis depending on the information from the 5 axes include serum analyses, neuroimaging, neurophysiological studies, neuro-ophthalmological evaluations, vestibular testing, and genetic studies (specific gene testing, genetic panels, exome sequencing, and clinical genome analysis). Implementing a diagnostic approach based on these pillars optimizes both the diagnosis and clinical management of hereditary ataxias, especially in resource-limited settings.

Keywords: hereditary ataxias; diagnosis; differential diagnosis; spinocerebellar ataxias; spinocerebellar degenerations.

ATAXIAS HEREDITARIAS

La ataxia es un síndrome caracterizado por la alteración de la coordinación del movimiento voluntario. La ataxia cerebelosa es consecuencia de la afectación de la función normal del cerebelo o sus vías integradoras, manifestada en la ausencia de debilidad muscular. Esta condición clínica forma parte del espectro de diversas enfermedades de etiología neurodegenerativa, infecciosa, vascular, inmunomediada o hereditaria (1). Las ataxias hereditarias son patologías neurodegenerativas raras, de presentación clínica heterogénea que, por el patrón de herencia, incluyen formas dominantes, recesivas, ligadas al cromosoma X e incluso formas mitocondriales (2).

Las ataxias autosómicas dominantes (por sus siglas en inglés, ADCAs) con formas puras y complejas son las más frecuentes. En la actualidad, se han identificado más de 50 subtipos de ataxia espinocerebelosa (por sus siglas en inglés, SCA) genéticamente distintos (3). La ataxia espinocerebelosa tipo 3 o enfermedad de Machado-Joseph (MJD/SCA3) es considerada la ataxia dominante más frecuente a nivel global, con grandes diferencias geográficas y étnicas. Estas diferencias pueden estar influenciadas por efectos fundadores conocidos como MJD/SCA3 en las islas Azores de Portugal (4), SCA2 en la región de Holguín en Cuba (5), así como por la alta frecuencia de ataxia espinocerebelosa tipo 10 en Perú, México, Brasil y otras regiones con ancestría genética amerindia (6). Clínicamente, las ataxias hereditarias se caracterizan por un síndrome cerebeloso con diversos grados de ataxia axial y segmentaria, y coexistencia variable de síntomas extracerebelosos (neuropatía, deterioro

cognitivo, crisis epilépticas, parkinsonismo, entre otras) (2). Entre las ataxias genéticas de descripción reciente, la ataxia espinocerebelosa tipo 27B o SCA27B es causada por una expansión repetida GAA en el intrón 1 del gen *FGF14*, con diversas cohortes descritas en Europa, Asia, Norteamérica, Brasil y Chile, sugiriendo una frecuencia elevada en varias regiones del mundo (7-11). Adicionalmente, aunque la SCA4 fue descrita clínicamente muchos años atrás, se destaca la reciente identificación de la expansión GGC en el gen *ZFH3* como la variante genética causante de esta ataxia (12). La ataxia espinocerebelosa más recientemente descrita fue la SCA51, asociada a la expansión CAG en el gen *THAP1* (13).

Las ataxias autosómicas recesivas (por sus siglas en inglés, ARCAs) son un grupo de ataxias complejas de presentación variable; en la actualidad, se han identificado al menos 92 tipos (14). Las ARCAs más conocidas incluyen la ataxia de Friedreich (FRDA), la ataxia telangiectasia (AT), la ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay o ARSACS, las ataxias con apraxia oculomotora, entre otras (15). Existen algunos efectos fundadores destacables como la región de Quebec en Canadá para ARSACS (16). Habitualmente tiene su inicio en la infancia y adolescencia, aunque se tienen cada vez más casos de ataxias recesivas con inicio en la adultez (15). La mayoría de ARCAs son ataxias complejas con coexistencia de múltiples síntomas extracerebelosos (14).

Las ataxias hereditarias ligadas al cromosoma X o XLCA constituyen un grupo en expansión genéticamente heterogéneo y clínicamente variable. Se han descrito

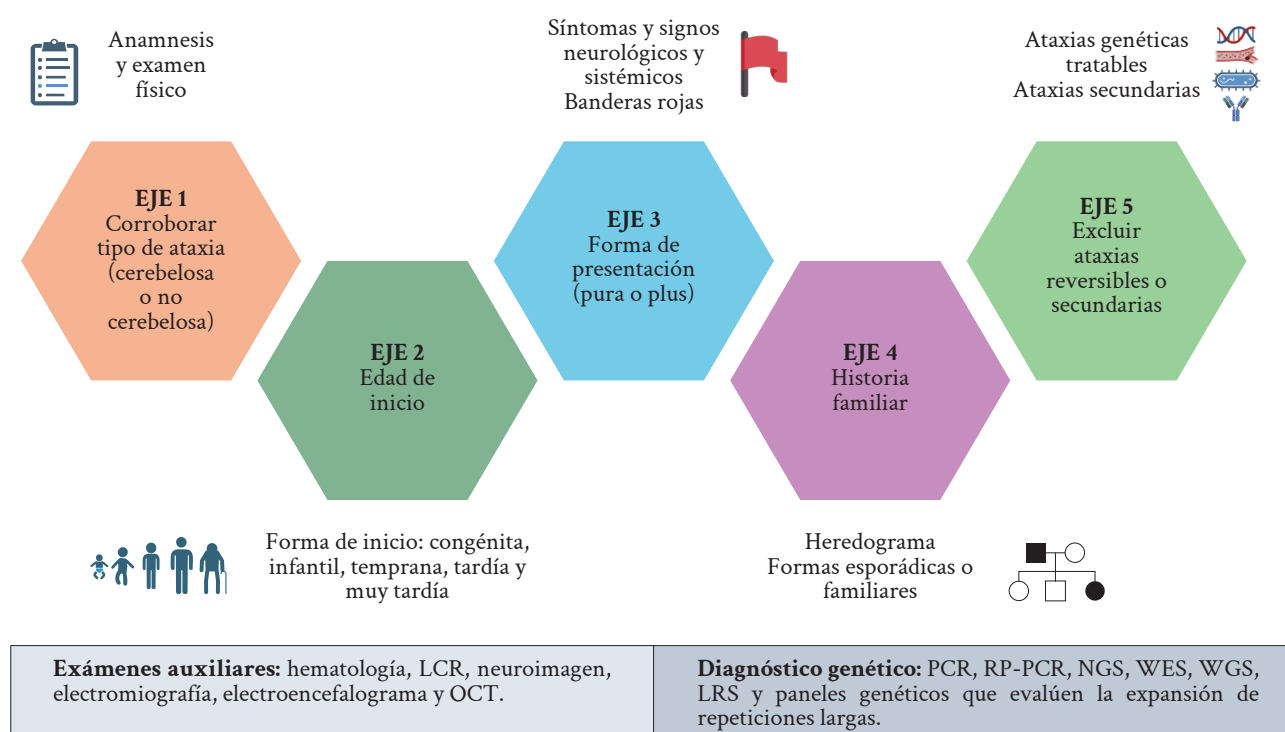
al menos 20 genes con variantes patogénicas asociadas a disgenesia cerebelar (hipoplasia, atrofia o displasia) (17). El síndrome ataxia/temblor asociado al cromosoma X frágil (FXTAS) es la principal enfermedad de este grupo, causada por una expansión de tripletes CGG en el rango de premutación (55-200 repeticiones) del gen *FMR1* (18).

Las ataxias mitocondriales se presentan como parte de un síndrome que incluye síntomas neurológicos y no neurológicos. Los genes involucrados incluyen tanto genes del ADN mitocondrial como genes del ADN nuclear, lo cual sumado a características mitocondriales como la heteroplasmia, añaden mayor dificultad a la interpretación de la historia familiar (19). La afectación de múltiples sistemas representa la primera sospecha de afectación mitocondrial (20). Los síntomas extraneurológicos más frecuentes incluyen la epilepsia mioclónica, miopatía, acidosis láctica y retinopatía. Las ataxias mitocondriales más conocidas

incluyen la enfermedad de Leigh, síndrome Kearns-Sayre, las ataxias relacionadas con la polimerasa gamma o POLG, entre otras (19, 20).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de las ataxias hereditarias es complejo, debido a la significativa superposición de síntomas entre ellas. Por este motivo, se requieren pautas que ayuden al clínico a organizar la aproximación diagnóstica de esta patología, hacer uso eficiente de los recursos, y disminuir en lo posible la odisea diagnóstica que muchas personas y familias con ataxias hereditarias enfrentan. Este flujograma de diagnóstico asume casos de síndromes atáxicos con inicio insidioso y curso progresivo, compatibles con una patología neurodegenerativa con o sin historia familiar. En esta revisión proponemos un modelo de aproximación diagnóstica que incluye el abordaje clínico basado en 5 ejes (figura 1).



LCR: líquido cefalorraquídeo; OCT: tomografía de coherencia óptica; PCR: reacción en cadena de polimerasa; RP-PCR: Repeat-Primed-PCR; NGS: secuenciación de nueva generación; WES: Whole Exome Sequencing o secuenciación de exoma completo (SEC); WGS: Whole Genome Sequencing o secuenciación de genoma completo (SGC); LRS: Long-Read Sequencing o secuenciación de fragmentos largos. Símbolos tomados de: www.biorender.com

Figura 1. Aproximación diagnóstica global en ataxias hereditarias por ejes.

Abordaje clínico

Eje 1. Corroborando el tipo de ataxia

El primer paso en el proceso de diagnóstico de una persona con ataxia es identificar el origen principal de la alteración del equilibrio y coordinación, según anamnesis y exploración neurológica como se detalla a continuación:

- En la ataxia cerebelosa, se puede encontrar una disartria escandida, con sonoridad exagerada e interrupción irregular de las palabras, dismetría, disdiadococinesia, temblor de intención al final del movimiento, marcha tambaleante con aumento de base de sustentación, lateropulsión y la imposibilidad de realizar marcha en tándem (1). En la alteración de movimientos oculares se puede ver intrusiones sacádicas, *flutter* ocular, opsoclonus, lentitud en el seguimiento de la mirada, aumento de latencia y enlentecimiento de los movimientos sacádicos, nistagmo unidireccional o multidireccional tipo sacudidas con fase lenta y rápida como el evocado de la mirada, hacia abajo, hacia arriba, de rebote, periódico alternante y de tipo pendular; además, se puede presentar reflejo oculovestibular alterado y dificultad para fijación (21, 22).
- En la ataxia sensitiva, la evaluación incluye la prueba de Romberg, en la que la persona, tras mantenerse de pie con los ojos abiertos, caerá al cerrar los ojos. La marcha típica será apoyando con fuerza los pies al suelo y levantando las piernas (23). Esto se puede comprobar mediante la evaluación de la propiocepción, en especial, la palestesia (24).
- En la evaluación de la ataxia vestibular, es frecuente la presencia de vértigo y nistagmo lento con o sin cambio de posición. Durante la marcha tienden a desviar al lado ipsilateral de la lesión (24).
- En la hidrocefalia a presión normal, atribuida a la lesión de vías frontoparietales, se ha descrito una alteración característica de la marcha, descrita como marcha magnética, apraxia de la marcha, ataxia de Bruns o marcha frontal. Esta se caracteriza por pasos cortos, base de sustentación amplia, descomposición del giro e inestabilidad postural (25).
- Cabe destacar que hay ataxias hereditarias en las que coexisten ataxias cerebelosas y sensitivas, como el síndrome de ataxia cerebelosa, arreflexia vestibular y neuropatía (CANVAS) causada por expansiones bialélicas de AAGGG en el segundo

intrón de la subunidad 1 del complejo de factor de replicación (RFC1) (26), ataxia de Friedreich (FDRA) (2), síndrome de ataxia autosómica recesiva mitocondrial (MIRAS), ataxia sensitiva neuropatía con disartria y oftalmoplejía (SANDO), entre otras (19).

En la evaluación de la severidad de las ataxias cerebelosas, incluidas las ataxias hereditarias, se realizan mediante escalas como *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) (27), la *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS) (28) y la *Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia* (NESSCA) (29). SARA es probablemente la escala de ataxia más utilizada globalmente y destaca por su simplicidad y menor tiempo requerido para su aplicación; mientras que NESSCA aborda no solo síntomas cerebelosos, sino también síntomas piramidales, sensoriales, bradicinesia y otros (30, 31). La escala SARA ya cuenta con una adaptación y validación piloto al español, con resultados adecuados de consistencia interna y validez externa (32).

Eje 2. Edad de inicio

Las ataxias hereditarias se presentan en un amplio grupo etario. Su diferenciación basada en este aspecto tiene mucha superposición; sin embargo, algunas consideraciones globales sobre edad de inicio podrían contribuir en la aproximación diagnóstica. Generalmente, las ataxias dominantes suelen iniciar síntomas en la adultez y, por el contrario, las ataxias recesivas comienzan en edades más tempranas o infantojuveniles; aunque existen muchísimas excepciones en ambos grupos.

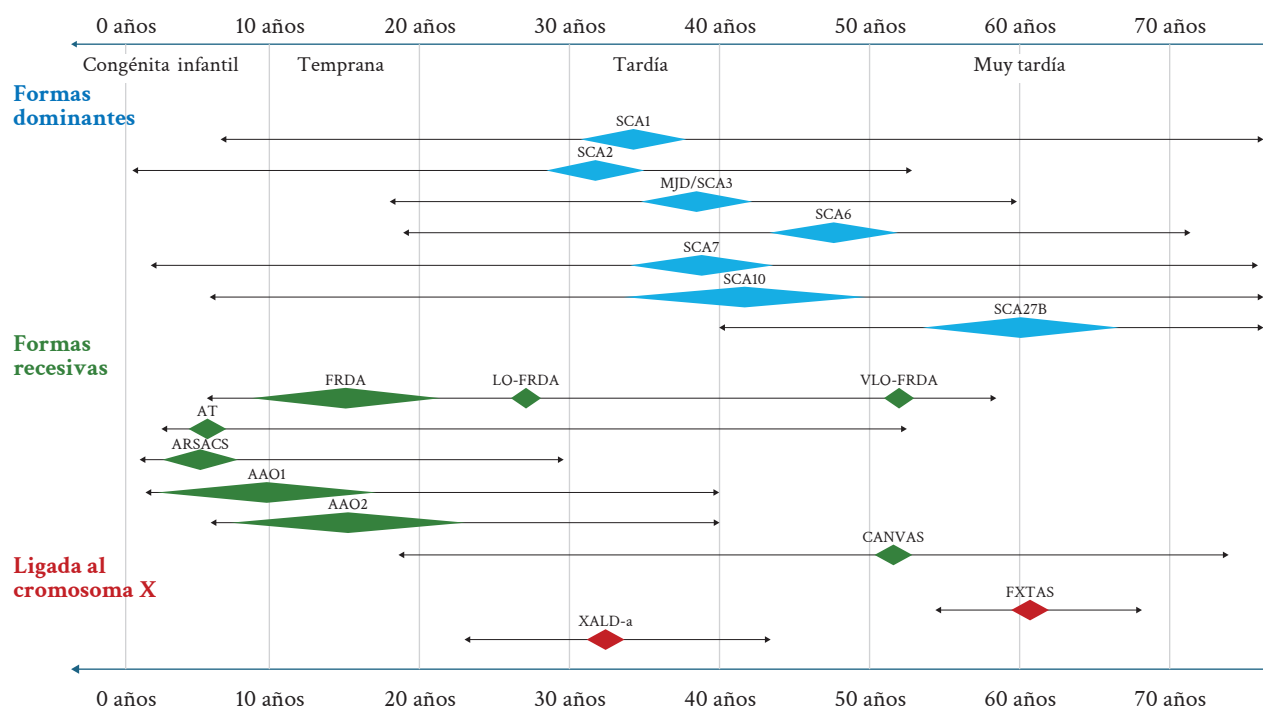
- Formas de inicio muy tardío (después de los 50 años): algunas de las ataxias hereditarias que destacan son las SCA6 y SCA31, ataxia de Friedreich de inicio muy tardío y Síndrome de Tremor/Ataxia asociado a X Frágil o FXTAS. Recientemente se han descrito algunas ataxias de inicio tardío como SCA27B (8, 33, 34).
- Ataxias de inicio tardío: las formas atípicas de ataxia de Friedreich, enfermedad de Alexander de inicio en el adulto, SCA7, SCA8 y algunas enfermedades mitocondriales (35). Recientemente se han identificado algunas ataxias de inicio tardío como SCA27B o CANVAS (8, 34, 36).
- Formas de inicio temprano (antes de los 20 años): entre las ataxias recesivas, la ataxia de Friedreich se presenta entre los 5 a 20 años, además de la ataxia

con apraxia oculomotora tipo 1 y 2, que suelen presentarse entre los 2 a 18 años y 7 a 25 años respectivamente, y las ataxias relacionadas con la polimerasa gamma que suelen presentarse después de los 12 años (37, 38).

- Formas infantiles (antes de los 10 años): la ataxia-telangiectasia es una enfermedad autosómica recesiva que usualmente se presenta antes de los 5 años. Esta inicia con un cuadro de ataxia asociado a telangiectasias oculares, inmunodeficiencias y riesgo de cáncer (39). La ataxia con deficiencia de vitamina E comúnmente se presenta entre los 5 a 15 años con ataxia, torpeza de manos, pérdida de propiocepción y arreflexia (40). La ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay puede presentarse en edades infantiles de 3 a 4 años (41). La ataxia con apraxia oculomotora tipo 4 puede presentarse en promedio a los 4,3 años, la cual ha sido descrita en 8 familias portuguesas (42). Aunque inusuales, varias ataxias espinocerebelosas, como

SCA2, MJD/SCA3, SCA7, entre otros, pueden tener una presentación infantil con espasmos infantiles, hipotonía, retinopatía pigmentaria, disfagia y retraso en el desarrollo (43). Otros tipos de SCA que pueden presentarse en la infancia son SCA10, SCA13, SCA14, SCA21, SCA25, SCA28, SCA29 y SCA42 (43).

- Formas congénitas (antes de los 2 años): las ataxias congénitas, también conocidas como ataxias no progresivas se caracterizan por un inicio temprano —antes de los 2 años— con evolución estacionaria que, en algunos casos, muestra mejoría clínica. La hipotonía, discapacidad intelectual y epilepsia están asociadas a estas formas de ataxia. Entre ellas destaca el síndrome de Joubert como ataxia congénita sindrómica; adicionalmente, se describen otras alteraciones del desarrollo neurológico, tales como las malformaciones cerebelosas aisladas, la hipoplasia cerebelosa congénita y la hipoplasia pontocerebelosa (44) (figura 2).



LO-FRDA: ataxia de Friedreich de inicio tardío; VLO-FRDA: ataxia de Friedreich de inicio muy tardío; AAO1: ataxia-apraxia oculomotora tipo 1; AAO2: ataxia-apraxia oculomotora tipo 2; XALD-a: adrenoleucodistrofia ligada al X variante atáxica.

Figura 2. Ataxias hereditarias según edad de inicio (4, 6, 18, 26, 36, 37, 39, 43, 45, 46).

Eje 3. Ataxia pura vs. ataxia plus

En 1982, Anita Harding clasificó las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes en tipo 1 si además de ataxia cerebelosa presentaba un signo adicional, tipo 2 si

presentaba degeneración macular pigmentaria que orientaría a una SCA7 y tipo 3 si se trataba de una ataxia cerebelosa pura (47). Esta clasificación ha evolucionado en el tiempo y actualmente la mayoría de

las ataxias hereditarias tienen síntomas adicionales, ya sean motores o no motores como cambios cognitivos y de comportamiento (48).

Aunque no son clasificaciones estrictas, algunos autores han propuesto clasificar las ataxias espinocerebelosas en relativamente puras: SCA5, SCA6, SCA8, SCA11, SCA12, SCA14, SCA15, SCA16, SCA19, SCA22, SCA23, SCA27, SCA35 y SCA38; y

ataxias plus (fenotipos complejos con coexistencias de otros síntomas o signos extracerebelosos) como SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, SCA10, SCA17/HLD4, SCA21, SCA28, SCA31, SCA36 y SPAX1 (38, 43, 49).

Algunas ataxias hereditarias, pueden presentar signos orientadores que incrementen la sospecha clínica. La tabla 1 resume los signos claves «*red flags*» más comúnmente descritos en esta enfermedad.

Tabla 1. Signos y síntomas orientadores de ataxias hereditarias (traducido y adaptado de guía de práctica clínica de ataxias del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas) (43, 50).

Signo guía «red flag»	Enfermedad
Manifestaciones neuro oftalmológicas	
Alteración del seguimiento y movimiento sacádicos verticales	Enfermedad de Niemann-Pick C
Apraxia oculomotora	AT, AOA1 y AOA2
Nistagmo hacia abajo “down beat”	SCA6, ataxia episódica tipo 2 y SCA27B
Oftalmoplejía internuclear	SCA1, SCA2, SCA7 y MJD/SCA3
Parálisis de la mirada, sacadas lentas	SCA2, SCA7, MJD/SCA3 y SCA37 (vertical)
Pérdida visual, atrofia óptica, retinopatía	Ataxia de Friedreich, ataxia por déficit de vitamina E, enfermedades mitocondriales y DRPLA
Ptosis y oftalmoplejía	Enfermedad mitocondrial
Retinitis pigmentaria	SCA7, enfermedad de Refsum y enfermedades mitocondriales
Trastornos del movimiento	
Bradicinesia, rigidez	MJD/SCA3, SCA2, enfermedad de Wilson y enfermedad de Fahr
Corea o atetosis/distonía	AT, SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA17, DRPLA y enfermedad de Niemann-Pick C
Mioclónías	Enfermedades mitocondriales, DPRLA, sialidosis, enfermedad de Unverricht-Lundborg y SCA16
Parkinsonismo	SCA2, MJD/SCA3 y SCA17
Tremor	Síndrome ataxia tremor asociado a X frágil, SCA12, SCA16, SCA19, SCA21, SCA26 y SCA27B
Tremor velopalatino	Enfermedad de Alexander, síndrome de ataxia progresiva y tremor palatino, SCA20 y ataxias relacionadas al gen POLG
Otros	
Ataxia espástica	SPG7, VLOFA y ARSACS
Atrofia lengua, fasciculaciones faciales, tos “dificultosa”	MJD/SCA3, SCA1 y SCA2
Diabetes mellitus	Enfermedades mitocondriales, ataxia de Friedreich y anticuerpos antiGAD
Disartria temprana	SCA20
Disfonía, tremor velopalatino, calcificación dentaria, disartria temprana	SCA20

AT: ataxia telangiectasia; AOA: ataxia con apraxia oculomotora; DRPLA: atrofia dentadopalidorrubroluisana; SPG: paraparesia espástica.

Tabla 1. (Continuación).

Signo guía «red flag»	Enfermedad
Epilepsia	DRPLA, SCA (etapas tardías) y SCA10
Espasticidad y signos de 1° motoneurona	SCA 1, SCA 7, MJD/SCA3, otras SCA y ataxia de Friedreich
Hipoacusia	Enfermedades mitocondriales
Hipoestesia profunda (propioceptiva)	Ataxia de Friedreich
Mielopatía	Enfermedad de Alexander, ARSACS, FA de inicio adulto y MJD/SCA3
Neuropatía sensitiva, tos y arreflexia vestibular	CANVAS
Neuropatía sensorial	SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA4, SCA7, SCA14, SCA18, SCA23 y SCA25
Xantomas	Xantomatosis cerebrotendinosa

AT: ataxia telangiectasia; AOA: ataxia con apraxia oculomotora; DRPLA: atrofia dentadopalidorrubroluisana; SPG: paraparesia espástica.

La identificación de los síntomas y signos sistémicos resultan fundamentales, ya que sirven de ayuda en el planteamiento del diagnóstico diferencial. Entre estos destacan los siguientes:

- La ataxia de Friedreich puede presentar cardiomiopatía, escoliosis y pie cavus (2).
- La ataxia telangiectasia (AT) se asocia a telangiectasias oculares e infecciones respiratorias recurrentes (39).
- La enfermedad de Refsum se presenta frecuentemente con arritmia cardíaca, neuropatía periférica, retinitis pigmentosa, alteración del olfato y piel seca (51).
- La enfermedad de Niemann-Pick C puede manifestarse con hepatomegalia, ictericia y colestasis; mientras la abetalipoproteinemia se suele asociar a esteatorrea, diarrea y vómitos (52, 53).
- La xantomatosis cerebrotendinosa incluye cataratas juveniles, diarrea crónica y xantomas tendinosos (54).
- El síndrome de Marinesco Sjögren puede presentarse con miopatía y cataratas (55).
- El trastorno congénito de la glicosilación 1 se asocia a deformidades torácicas (56).

Eje 4. Historia familiar: esporádica o familiar

La aproximación diagnóstica de personas con sospecha de una ataxia hereditaria, necesariamente, debe incluir la elaboración de un heredograma. Este

procedimiento consiste en la representación gráfica de la historia familiar del probando, detallando los síntomas o enfermedades presentes en otros miembros de la familia. Se recomienda graficar al menos 3 generaciones, es decir, la generación del probando, más sus dos padres y 4 abuelos; además de todos los miembros que pudieran estar afectados de la condición motivo de la consulta. Es importante que el heredograma también colecte información de otras condiciones médicas, que podrían luego ser de utilidad en la interpretación, por ejemplo, epilepsia, demencia, neuropatía, enfermedad de Parkinson, entre otros. Basado en la revisión del heredograma, debemos establecer dos tipos de patrón: formas esporádicas (sin historia familiar) o formas familiares (con historia familiar).

En las ataxias con historia familiar, se debe analizar los patrones de herencia más probables. Los heredogramas sugieren una herencia dominante cuando se identifican al menos un miembro afectado en generaciones consecutivas; en estos casos, se debería considerar a las ataxias espinocerebelosas o SCA como el grupo más representativo (57). Cabe señalar que solo se puede tener certeza de un patrón de herencia dominante autosómico cuando se acredite una transmisión varón-varón en generaciones consecutivas. Igualmente, la ausencia de historia familiar no descarta la posibilidad de formas dominantes de penetrancia incompleta (58).

En las ataxias recesivas se requiere la coexistencia un genotipo con dos alelos afectados, uno de cada progenitor, por lo que usualmente existe uno o varios hermanos afectados, con ambos progenitores asintomáticos u oligosintomáticos, con mayor

frecuencia de consanguinidad o de procedencia de lugares con poca migración. Ante la sospecha de una herencia recesiva debe considerarse, en primer lugar, a la ataxia de Friedreich, por su alta frecuencia relativa entre las formas recesivas (2). Otras ataxias recesivas para también considerar son la AT (incluso si el inicio es en la adultez) y las ARSACS, con casos cada vez más frecuentes en Perú y Latinoamérica (59).

En las ataxias mitocondriales se debe realizar una historia familiar cuidadosa, si bien la herencia materna es indicativa de un trastorno relacionado con el ADN mitocondrial, la heteroplasmia podría enmascarar el patrón de herencia. Es importante considerar signos como fatiga, migraña, intolerancia al ejercicio y pérdida de audición en la historia familiar (19). La herencia ligada al cromosoma X se debe considerar ante la ocurrencia de varios varones afectados en un heredograma. En este contexto, destaca el síndrome tremor/ataxia, el cual puede presentarse en varones y mujeres con una expansión de repeticiones CGG en rango de premutación (18).

En el caso de las ataxias esporádicas donde no se encuentra una causa adquirida, la probabilidad es de un 13 % de presentar SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA8, SCA17 o FRDA; otra posibilidad es

que se deba a casos de nuevas mutaciones, falsa paternidad, premutaciones en progenitores, padres no biológicos, baja penetrancia y fallecimiento de padres presintomáticos (60). En caso de no presentar una ataxia genética, se debe considerar atrofia multisistémica variante cerebelosa o AMS-C (que es la causa más frecuente en ataxia esporádica de inicio tardío), degeneración alcohólica, exposición a tóxicos, síndromes paraneoplásicos o autoinmunes, deficiencias vitamínicas (E y B12), siderosis superficial del sistema nervioso central, cuadros infecciosos, enfermedades priónicas y la ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío (61).

Eje 5. Excluir ataxias reversibles y secundarias

Como último paso del abordaje clínico, se debe identificar las ataxias reversibles o tratables, para las cuales se cuenta con tratamiento específico y mayor posibilidad de reversión del cuadro clínico (62). Estas constituyen un grupo amplio en las que se incluyen trastornos genéticos y metabólicos, mediados por el sistema inmunológico, etiología infecciosa/parainfecciosa y otros (vasculares, de toxinas, sustancias químicas y endocrinopatías) (63). En la tabla 2 se observan las principales ataxias genéticas tratables producidas por trastornos genéticos y metabólicos:

Tabla 2. Principales ataxias genéticas tratables (62, 63).

Ataxia	Tratamiento
Abetalipoproteinemia	Dieta baja en grasas y reemplazo de vitamina E y A (buena práctica clínica)
Aceruloplasminemia	Agentes quelantes de hierro y PFC
Ataxia cerebelosa autosómica recesiva por deficiencia de coenzima Q10	Suplementación con coenzima Q10 (buena práctica clínica)
Ataxia con deficiencia de vitamina E	Suplementación con vitamina E (buena práctica clínica)
Ataxia de Friedreich	Omaveloxolone
Ataxia episódica tipo 2	Acetazolamida y 4-aminopiridina
Ataxia SCA27B	4-aminopiridina
Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	Dieta cetogénica
Deficiencia del transportador de tiamina	Biotina y tiamina
Enfermedad de Niemann-Pick (tipo C)	Miglustat (nivel de evidencia B)
Enfermedad de Refsum	Reducción de ingesta de ácido fitánico.
Enfermedad de Wilson	D-penicilamina, trientina y zinc
Neuronopatía por deficiencia del transportador de riboflavina	Riboflavina
Xantomatosis cerebrotendinosa	Suplementación oral de ácido quenodesoxicólico (nivel de evidencia C)

PFC: plasma fresco congelado; buena práctica clínica: práctica recomendada sin respaldo de evidencia científica sólida; nivel de evidencia B: evidencia proveniente de estudios de moderada calidad; nivel de evidencia C: evidencia proveniente de estudios de menor o limitada calidad y opinión de expertos.

Reconocer los diagnósticos diferenciales permite identificar las ataxias secundarias dentro del abordaje clínico de las ataxias hereditarias, habitualmente en personas sin antecedentes familiares asociadas a hallazgos anormales en las pruebas complementarias

(64). Dentro de las principales causas tenemos enfermedades de naturaleza tóxico-metabólica, paraneoplásicas, inmunomediadas, nutricional y lesiones focales a nivel del cerebelo (65). Las ataxias secundarias se presentan en la tabla 3:

Tabla 3. Principales causas de ataxia secundaria (1, 65).

Causa	Detalle
Lesiones focales en el cerebelo	Enfermedades neoplásicas, desmielinizantes, inflamatorias y vasculares
Fármacos	Antiepilépticos (oxcarbazepina, lamotrigina y fenitoína) Benzodiazepinas (nitrazepam y triazolam) Antineoplásicos/inmunosupresores (citarabina, tacrolimus y ciclosporina)
Productos químicos	Alcohol, litio y tolueno
Infecciones	Cerebelitis con ataxia (sífilis, enfermedad de Whipple, parotiditis y mononucleosis infecciosa)
Endocrinopatías	Hipotiroidismo y encefalopatía sensible a esteroides asociada con tiroiditis autoinmune
Paraneoplásicos	Síndrome cerebeloso rápidamente progresivo (antiYo, antiKLHL11, antiHu, antiTr y antiGAD)

GAD: ácido glutámico descarboxilasa.

EXÁMENES AUXILIARES

La principal utilidad de los estudios séricos en las ataxias hereditarias es que permiten identificar los diagnósticos diferenciales, por lo cual deben estar presentes dentro del abordaje diagnóstico de las ataxias hereditarias. De ahí que, de acuerdo con el nivel resolutivo, se tengan las siguientes (1). En el nivel I de atención: hemograma completo, urea, creatinina, electrolitos, VSG, proteína C reactiva, enzimas hepáticas, gammaglutamiltranspeptidasa, proteínas totales y fraccionadas, vitamina B12, ácido fólico, glucosa, HIV, RPR o VDRL. En el nivel II de atención: se recomienda considerar los estudios serológicos basados en la sospecha clínica, entre ellos se tiene la: alfafetoproteína (AFP), frotis en sangre, ceruloplasmina/cobre, creatina quinasa sérica, lactato, vitamina E, lipoproteínas, anticuerpos paraneoplásicos séricos, anticuerpos antitiroideos, antigliadina y lactato (34, 50, 66, 67). La elevación de la AFP es un importante biomarcador para algunas formas de ataxias recesivas como la AT y AOA2 (68).

La punción lumbar tiene utilidad en personas con ataxia de presentación aguda y subaguda. La presentación habitual de las ataxias hereditarias es progresiva, lo cual pueden ayudar con la identificación de enfermedades que tengan ataxia como característica

principal o secundaria. Dentro del análisis de LCR se presenta: recuento celular, niveles de glucosa y proteínas, citología, estudios bacterianos, fúngicos y virales, bandas oligoclonales y anticuerpos en LCR (1). Adicionalmente, se puede realizar una detección de la proteína 14-3-3 o un ensayo de conversión inducida por temblor en tiempo real (RT-QuIC) para diagnosticar enfermedades priónicas, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (1, 66).

Los estudios de neuroimagen son importantes durante el abordaje diagnóstico de las ataxias hereditarias, aunque raras veces se encuentran hallazgos específicos, permiten descartar patología estructural (66). La de mayor utilidad es la resonancia magnética cerebral, donde el hallazgo más frecuente es la atrofia cerebelosa, evidenciada por la ampliación de las folias en los hemisferios. Clínicamente, la topografía de esta atrofia permite establecer correlaciones precisas: el compromiso del vermis se asocia con ataxia troncal y de la marcha; la afectación del paravermis, con ataxia apendicular; y el daño en los lóbulos posteriores, con depresión y labilidad emocional. Asimismo, la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca sugiere la ocurrencia de leucoencefalopatías. Otros hallazgos imagenológicos orientativos hacia diagnósticos específicos se detallan en la tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos de resonancia magnética cerebral asociados con formas específicas de ataxia hereditaria (1, 66).

Condición	Hallazgos en la resonancia magnética cerebral	Secuencia
Atrofia multisistémica cerebelar*, SCA2	Signo de la cruz o “Hot-cross bun”, atrofia pontina	T2/FLAIR
Ataxia de Friedreich, y deficiencia de vitamina E	Atrofia de la médula cervical superior, atrofia cerebelosa tardía	T1/T2
Ataxia-telangiectasia, ataxia con apraxia oculomotora tipo 1 y 2	Atrofia cerebelosa	T1/T2
Síndrome de ataxia/temblor ligado al cromosoma X frágil	Hiperintensidad en los pedúnculos cerebelosos medios	T2/FLAIR
Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay	Franjas pontinas hipointensas, atrofia del vermis cerebeloso superior, adelgazamiento de la parte media posterior del cuerpo calloso	T2/FLAIR
APP7 (en formas familiares)	Hiperintensidad en los núcleos dentados	T2/FLAIR
Ataxia POLG, ataxia con sensibilidad al gluten	Hiperintensidad en los núcleos olivares inferiores bilaterales	T2
Xantomatosis cerebrotendinosa	Hiperintensidades en núcleos dentados (hallazgo característico), núcleos basales, pedúnculos cerebelosos, sustancia blanca y periventricular.	T2
Enfermedad de Alexander de inicio en la edad adulta	Atrofia medular, hiperintensidad en los núcleos olivares inferiores bilaterales	T1/T2
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*	Hiperintensidad bilateral en los núcleos basales, “signo del palo de hockey” o signo del pulvinar, hiperintensidades corticales (típicamente ínsula, cíngulo, circunvolución frontal superior)	T2/FLAIR/ DWI/ADC

SPG7: paraparesia espástica tipo 7; FLAIR: recuperación de inversión atenuada por fluido; DWI: imagen ponderada por difusión; ADC: coeficiente de difusión aparente.

* Enfermedades neurodegenerativas predominantemente esporádicas.

La electromiografía y velocidad de conducción nerviosa (EMG/VCN) pueden ayudar a diferenciar el genotipo de ataxia y determinar la progresión de la enfermedad, mediante la evaluación del compromiso de los nervios periféricos (69). Existen ataxias hereditarias que presentan neuropatía sensitiva como la FRDA, SANDO, SCA2, SCA4, SCA8, SCA23, SCA25, SCA38, SCA46 y otras con neuropatía sensitivo-motora como ARSACS, AT, SCA1, MJD/SCA3, SCA7, SCA12, SCA18 y SCA43 (69, 70).

El electroencefalograma es un examen útil en algunas ataxias con fenotipo característico, aunque en su mayoría los hallazgos son inespecíficos. SCA10 está asociada a crisis epiléptica en un 70 % de los casos, donde se pueden encontrar patrones que van desde normal, enlentecimiento frontocentral, ondas lentas, ondas agudas y complejos punta-onda (69, 70).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) en ataxias hereditarias principalmente permite la evaluación de

la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) (71). Es así como se encuentra el adelgazamiento de la RNFL peripapilar en SCA1, SCA2, MJD/SCA3, SCA6, SCA7 y ataxia de Friedreich; por el contrario, engrosamiento generalizado de la RNFL en ARSACS (72).

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El diagnóstico definitivo de las ataxias hereditarias es el diagnóstico genético. Actualmente, a pesar de la diversidad creciente de técnicas de para su aplicación, alrededor del 40-50 % de los casos continúan sin confirmación definitiva a pesar de trabajos de diagnóstico exhaustivo (6, 73, 74). Las estrategias genómicas más utilizadas incluyen el análisis de genes específicos, paneles multigénicos y la secuenciación de exomas o genomas completos. Para esto, se emplean desde técnicas basadas en reacción en cadena de polimerasa (PCR) y sus variantes, hasta plataformas de secuenciación masiva de segunda y tercera generación (75).

La PCR, técnica molecular empleada para amplificar secuencias específicas de ADN (74), es ampliamente utilizada en el diagnóstico de las ataxias por expansión de repeticiones. Sin embargo, presenta limitaciones significativas para la estimación cuantitativa del número de repeticiones, particularmente en casos de homoalelismo o ante la presencia de alelos con expansiones de gran magnitud (superiores a 100-150 repeticiones) (76). La RP-PCR, una variante de la PCR, se utiliza habitualmente como una técnica complementaria para confirmar de manera cualitativa (sin determinar el número de repeticiones) la existencia de una expansión anormal de repeticiones. La RP-PCR que es utilizada para la detección de expansión de trinucleótidos es conocida como TP-PCR (Triplet Repeat-Primed PCR) (77).

Southern Blot es una técnica molecular que sigue siendo utilizada para el análisis de secuencias de ADN de longitudes muy grandes (78), la cual puede aplicarse en combinación con la PCR, reemplazando a la RP-PCR. A diferencia de esta última, sí es posible estimar el número de repeticiones; no obstante, su uso en el diagnóstico genético es limitado, debido al costo, la complejidad y el requerimiento de ADN de alta calidad (79).

La introducción de la secuenciación de nueva generación (NGS) ha revolucionado el diagnóstico de las ataxias hereditarias, destacando el rendimiento diagnóstico mejorado y el perfil costo-efectividad superior de la secuenciación del exoma (WES o SEC) y del genoma completo (WGS o SGC) (74, 80).

- Las técnicas de NGS son un grupo de tecnologías diseñadas para determinar la posición y el orden de los nucleótidos (A, T, C y G) de una o varias secuencias de ADN según el nivel de abordaje: i) un gen candidato, ii) un panel multigénico (varios genes candidatos), y iii) exoma o genoma (81). Si bien los estudios genéticos han mejorado con las tecnologías de NGS, aún persisten limitaciones, sobre todo en las ataxias hereditarias causadas por expansiones de repeticiones o variantes puntuales en regiones intrónicas o no codificantes (73).
- Secuenciación de tercera generación (TGS): las plataformas de secuenciación de tercera generación son el grupo de tecnologías que permiten la secuenciación de cadenas largas de nucleótidos (en el rango de miles de pares de bases). Estas tecnologías que incluyen a la secuenciación de fragmentos largos, del inglés *long read sequencing*, están en pleno desarrollo y optimización, para superar

limitaciones como la relativamente baja cantidad de fragmentos secuenciados (profundidad) obtenidos respecto de la secuenciación NGS, además de una mejora de la capacidad para analizar la estructura interna de las expansiones, interrupciones, entre otros (80).

Los estudios genéticos son altamente específicos y, por esto, se deben revisar detalladamente varios aspectos antes de seleccionar u indicar una prueba genética. Por ejemplo, los paneles genéticos suelen personalizarse para grupos de genes o variantes específicas, así por ejemplo un panel puede incluir el gen *FGF14* para detectar variantes puntuales asociadas a SCA27A, pero no tener capacidad para identificar expansiones GAA en el gen *FGF14* asociados a SCA27B (8-10). En conjunto, el rendimiento diagnóstico de secuenciación de nueva generación (exoma y genoma) está estimado alrededor de 40-50 % para ataxias (6).

ASESORÍA GENÉTICA

El estudio genético de los casos con sospecha de ataxia hereditaria debe realizarse en el contexto de asesoría genética, que incluye tres etapas: las consultas iniciales (pretest), la toma de muestra (test) y la entrega de resultados con el seguimiento (postest). Durante este proceso, los pacientes y sus familias deben ser adecuadamente informados sobre las ventajas y limitaciones de las distintas técnicas de diagnóstico genético, así como de la posibilidad de obtener variantes de significado incierto que no son diagnósticos y requieren reinterpretación. Asimismo, deben comprender las implicancias del diagnóstico para el tratamiento y los posibles riesgos para otros miembros de la familia (82, 83).

CONSIDERACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ATAXIAS HEREDITARIAS EN PERÚ

A nivel nacional, la distribución de las ataxias hereditarias presenta diferencias significativas en comparación con su frecuencia a nivel mundial. Entre las ataxias dominantes, la SCA10 es la más común, seguida de los tipos SCA2, SCA7 y MJD/SCA3. Sin embargo, el tipo MJD/SCA3 tiene una presencia relativamente rara en el país y las familias afectadas suelen tener un origen extranjero, probablemente asociado a la migración de algún antepasado (46, 84).

Con relación al eje 1, se recomienda realizar una evaluación neurológica detallada para identificar el tipo de ataxia principal. En la mayoría de los casos, se identifican formas de ataxia cerebelosa, con o sin

ataxia sensitiva añadida. Respecto al eje 2 (edad de inicio), en Perú, las formas de inicio en la adultez más frecuentemente diagnosticadas son los tipos SCA10, SCA2, SCA7 y MJD/SCA3. Entre las formas de inicio temprano, destacan los tipos FRDA típica, AT y ARSACS. Para el eje 3, es importante considerar características clínicas específicas, como la coexistencia de crisis epilépticas en la SCA10, movimientos sacádicos lentos en la SCA2 y espasticidad en la ARSACS. Respecto al eje 4, los casos con antecedentes familiares de herencia dominante suelen corresponder principalmente a los tipos SCA10 y SCA2. Las formas recesivas representan aún un reto diagnóstico, dado el acceso limitado a pruebas diagnósticas. Sin embargo, el descarte de FRDA, AT y ARSACS debe realizarse considerando el cuadro clínico. En cuanto al eje 5, no se han identificado casos de ataxia por deficiencia de vitamina E, a pesar de ser una prueba auxiliar comúnmente realizada, lo que sugiere que esta condición es probable que sea extremadamente rara en nuestra población.

En cuanto a los exámenes auxiliares, debido al centralismo del país, estudios como RMN cerebral, análisis bioquímicos especializados como la AFP, evaluaciones neurooftalmológicas y pruebas vestibulares están mayoritariamente disponibles en Lima, Callao y algunas capitales de la costa. Perú cuenta con un solo centro de excelencia en ataxias con reconocimiento internacional (85).

Las pruebas genéticas en el sistema público incluyen PCR y variantes para las SCAs más comunes, como SCA10 y FRDA. No obstante, estudios más avanzados como paneles genéticos, exomas y genomas están restringidos a laboratorios privados, investigación colaborativa o programas filantrópicos internacionales, como iHope (86).

CONCLUSIÓN

Las ataxias hereditarias son un grupo muy heterogéneo de enfermedades neurogenéticas, caracterizadas por signos y síntomas superpuestos que dificultan su diagnóstico. La aproximación diagnóstica propuesta, organizada en 5 ejes (tipo de ataxia, edad de inicio, forma de presentación, historia familiar y excluir ataxias reversibles), permite optimizar el uso de recursos diagnósticos disponibles y facilita la aproximación diagnóstica de los profesionales de salud. Esta estrategia secuencial y ordenada acorta la brecha diagnóstica de pacientes con ataxias hereditarias y mejora la calidad de atención de atención de pacientes y familiares.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Contribución de autoría:

AYC: conceptualización, redacción de borrador original, revisión y edición del manuscrito, aprobación del manuscrito final.

JGA: visualización, elaboración de gráficos, redacción de borrador original, revisión y edición del manuscrito, aprobación del manuscrito final.

ESC, ARV, MIM, IAA, ASM, RSR: revisión y edición del manuscrito, aprobación del manuscrito final.

MCO: conceptualización, supervisión, redacción de borrador original, revisión y edición del manuscrito, aprobación del manuscrito final.

Agradecimientos:

Al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas por el soporte logístico; y a la Universidad Científica del Sur por el soporte académico.

REFERENCIAS

1. Kuo SH. Ataxia. *Continuum*. 2019;25(4):1036-54. doi:[10.1212/con.0000000000000753](https://doi.org/10.1212/con.0000000000000753)
2. Pilotto F, Del Bondio A, Puccio H. Hereditary ataxias: from bench to clinic, where do we stand? *Cells*. 2024;13(4):319. doi:[10.3390/cells13040319](https://doi.org/10.3390/cells13040319)
3. Scott SS, Pedroso JL, Barsottini OG, et al. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: insights from the first description to nowadays. *J Neurol Sci*. 2020;417:117082. doi:[10.1016/j.jns.2020.117082](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117082)
4. Lima M, Raposo M, Ferreira A, et al. The homogeneous Azorean Machado-Joseph disease cohort: characterization and contributions to advances in research. *Biomedicine*. 2023;11(2):247. doi:[10.3390/biomedicine11020247](https://doi.org/10.3390/biomedicine11020247)
5. Sena LS, Furtado GV, Pedroso JL, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 has multiple ancestral origins. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024;120:105985. doi:[10.1016/j.parkreldis.2023.105985](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105985)
6. Galecio-Castillo M, Gutierrez-Arratia J, Abad-Murillo A, et al. Epidemiology of autosomal dominant spinocerebellar ataxias in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Cerebellum*. 2025;24:75. doi:[10.1007/s12311-025-01826-x](https://doi.org/10.1007/s12311-025-01826-x)
7. Novis LE, Frezatti RS, Pellerin D, et al. Frequency of GAA- FGF14 ataxia in a large cohort of Brazilian patients with unsolved adult-onset cerebellar

- ataxia. *Neurol Genet.* 2023;9(5):e200094. doi:[10.1212/NXG.0000000000200094](https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200094)
8. Pellerin D, Danzi MC, Wilke C, et al. Deep intronic FGF14 GAA repeat expansion in late-onset cerebellar ataxia. *N Engl J Med.* 2023;388(2):128-41. doi:[10.1056/NEJMoa2207406](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207406)
9. Ando M, Higuchi Y, Yuan J, et al. Clinical variability associated with intronic FGF14 GAA repeat expansion in Japan. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(1):96-104. doi:[10.1002/acn3.51936](https://doi.org/10.1002/acn3.51936)
10. Rafehi H, Read J, Szmulewicz DJ, et al. An intronic GAA repeat expansion in FGF14 causes the autosomal-dominant adult-onset ataxia SCA50/ATX-FGF14. *Am J Hum Genet.* 2023;110(1):105-19. doi:[10.1016/j.ajhg.2022.11.015](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.11.015)
11. Pellerin D, Danzi MC, Renaud M, et al. Spinocerebellar ataxia 27B: a novel, frequent and potentially treatable ataxia. *Clin Transl Med.* 2024;14(1):e1504. doi:[10.1002/ctm2.1504](https://doi.org/10.1002/ctm2.1504)
12. Figueroa KP, Gross C, Buena-Atienza E, et al. A GGC-repeat expansion in ZFH3 encoding polyglycine causes spinocerebellar ataxia type 4 and impairs autophagy. *Nat Genet.* 2024;56:1080-9. doi:[10.1038/s41588-024-01719-5](https://doi.org/10.1038/s41588-024-01719-5)
13. Tan D, Wei C, Chen Z, et al. CAG repeat expansion in THAP11 is associated with a novel spinocerebellar ataxia. *Mov Disord.* 2023;38(7):1282-93. doi:[10.1002/mds.29412](https://doi.org/10.1002/mds.29412)
14. Manto M, Gandini J, Feil K, et al. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(1):150-60. doi:[10.1097/WCO.0000000000000774](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000774)
15. Pilotto F, Saxena S. Epidemiology of inherited cerebellar ataxias and challenges in clinical research. *Clin Transl Neurosci.* 2018;2(2):22. doi:[10.1177/2514183x18785258](https://doi.org/10.1177/2514183x18785258)
16. Bagaria J, Bagyinszky E, An SS. Genetics of autosomal recessive spastic ataxia of charlevoix-saguenay (ARSACS) and role of saccin in neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1):552. doi:[10.3390/ijms23010552](https://doi.org/10.3390/ijms23010552)
17. Zanni G, Bertini E. X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:175-89. doi:[10.1016/b978-0-444-64189-2.00011-1](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00011-1)
18. Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): pathophysiology and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4391. doi:[10.3390/ijms21124391](https://doi.org/10.3390/ijms21124391)
19. Lopriore P, Ricciarini V, Siciliano G, et al. Mitochondrial ataxias: molecular classification and clinical heterogeneity. *Neurol Int.* 2022;14(2):337-56. doi:[10.3390/neurolint14020028](https://doi.org/10.3390/neurolint14020028)
20. Vernon HJ, Bindoff LA. Mitochondrial ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:129-41. doi:[10.1016/b978-0-444-64189-2.00009-3](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00009-3)
21. Radmard S, Zesiewicz TA, Kuo SH. Evaluation of cerebellar ataxic patients. *Neurol Clin.* 2023;41(1):21-44. doi:[10.1016/j.ncl.2022.05.002](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.05.002)
22. Salari M, Etemadifar M, Rashedi R, et al. A review of ocular movement abnormalities in hereditary cerebellar ataxias. *Cerebellum.* 2024;23:702-21. doi:[10.1007/s12311-023-01554-0](https://doi.org/10.1007/s12311-023-01554-0)
23. Zhang Q, Zhou X, Li Y, et al. Clinical recognition of sensory ataxia and cerebellar ataxia. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:639871. doi:[10.3389/fnhum.2021.639871](https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.639871)
24. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum.* 2016;22(4):1208-26. doi:[10.1212/CON.0000000000000362](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000362)
25. Milletti D, Randi FT, Lanzino G, et al. Gait apraxia and Hakim's disease: a historical review. *Biomedicines.* 2023;11(4):1086. doi:[10.3390/biomedicines11041086](https://doi.org/10.3390/biomedicines11041086)
26. Cortese A, Curro R, Vegezzi E, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. *Pract Neurol.* 2022;22(1):14-8. doi:[10.1136/practneurol-2020-002822](https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002822)
27. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006;66(11):1717-20. doi:[10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92)
28. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci.* 1997;145(2):205-11. doi:[10.1016/s0022-510x\(96\)00231-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00231-6)
29. Kielling C, Rieder CR, Silva AC, et al. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Eur J Neurol.* 2008;15(4):371-6. doi:[10.1111/j.1468-1331.2008.02078.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02078.x)
30. Perez-Lloret S, van de Warrenburg B, Rossi M, et al. Assessment of ataxia rating scales and cerebellar functional tests: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2021;36(2):283-97. doi:[10.1002/mds.28313](https://doi.org/10.1002/mds.28313)
31. Saute JA, Donis KC, Serrano-Munuera C, et al. Ataxia rating scales-psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum.* 2012;11(2):488-504. doi:[10.1007/s12311-011-0316-8](https://doi.org/10.1007/s12311-011-0316-8)
32. Fernandez-Bocazzi JM, Eizaguirre B, Merchandel-Hierro X, et al. Spanish translation and pilot

- validation of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J Appl Cogn Neurosci*. 2025;6(2):1-13. doi:[10.17981/JACN.6.2.2025.6654](https://doi.org/10.17981/JACN.6.2.2025.6654)
33. Chen TX, Casey HL, Lin CY, et al. Early-life social determinants of SCA6 age at onset, severity, and progression. *Cerebellum*. 2024;23:1449-56. doi:[10.1007/s12311-023-01655-w](https://doi.org/10.1007/s12311-023-01655-w)
 34. Novis LE, Silva TY, Pedroso JL, et al. Demystifying the etiology of ILOCA in the Genomic Era: a narrative review. *Cerebellum*. 2025;24(2):45. doi:[10.1007/s12311-025-01798-y](https://doi.org/10.1007/s12311-025-01798-y)
 35. Barsottini OG, de Albuquerque MV, Braga-Neto P, et al. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(3):232-40. doi:[10.1590/0004-282x20130242](https://doi.org/10.1590/0004-282x20130242)
 36. Chaar WA, Eranki AN, Stevens HA, et al. Clinical, radiological and pathological features of a large american cohort of spinocerebellar ataxia (SCA27B). *Ann Neurol*. 2024;96(6):1092-103. doi:[10.1002/ana.27060](https://doi.org/10.1002/ana.27060)
 37. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:73-89. doi:[10.1016/b978-0-444-64189-2.00005-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00005-6)
 38. Coarelli G, Wirth T, Tranchant C, et al. The inherited cerebellar ataxias: an update. *J Neurol*. 2023;270(1):208-22. doi:[10.1007/s00415-022-11383-6](https://doi.org/10.1007/s00415-022-11383-6)
 39. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, et al. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):159. doi:[10.1186/s13023-016-0543-7](https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7)
 40. Thapa S, Shah S, Chand S, et al. Ataxia due to vitamin E deficiency: a case report and updated review. *Clin Case Rep*. 2022;10(9):e6303. doi:[10.1002/ccr3.6303](https://doi.org/10.1002/ccr3.6303)
 41. Duquette A, Brais B, Bouchard JP, et al. Clinical presentation and early evolution of spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Mov Disord*. 2013;28(14):2011-4. doi:[10.1002/mds.25604](https://doi.org/10.1002/mds.25604)
 42. Bras J, Alonso I, Barbot C, et al. Mutations in PNKP cause recessive ataxia with oculomotor apraxia type 4. *Am J Hum Genet*. 2015;96(3):474-9. doi:[10.1016/j.ajhg.2015.01.005](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.01.005)
 43. Soong BW, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:143-74. doi:[10.1016/b978-0-444-64189-2.00010-x](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00010-x)
 44. Raslan IR, Barsottini OG, Pedroso JL. A proposed clinical classification and a diagnostic approach for congenital ataxias. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(3):e328-36. doi:[10.1212/cpj.0000000000000966](https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000966)
 45. Cerecedo-Zapata CM, Tapia-Guerrero YS, Ramírez-González JA, et al. Current overview of spinocerebellar ataxia type 7 in Mexican population: challenges in specialized care for a rare disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10750. doi:[10.3390/ijms251910750](https://doi.org/10.3390/ijms251910750)
 46. Cornejo-Olivas M, Inca-Martinez M, Castilhos RM, et al. Genetic analysis of hereditary ataxias in Peru identifies SCA10 families with incomplete penetrance. *Cerebellum*. 2020;19(2):208-15. doi:[10.1007/s12311-019-01098-2](https://doi.org/10.1007/s12311-019-01098-2)
 47. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, et al. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 2019;266(2):533-44. doi:[10.1007/s00415-018-9076-4](https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4)
 48. Zhang S, Shen L, Jiao B. Cognitive dysfunction in repeat expansion diseases: a review. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:841711. doi:[10.3389/fnagi.2022.841711](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.841711)
 49. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:24. doi:[10.1038/s41572-019-0074-3](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3)
 50. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (PE). Guía de Práctica Clínico-Molecular para Atención de Ataxias Hereditarias [Internet]. Lima: INCN; 2019. Disponible en: <https://www.incn.gob.pe/transparencia/app/resolution/download/126/1>
 51. Rossi M, Wainsztein N, Merello M. Cardiac involvement in movement disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(5):651-68. doi:[10.1002/mdc3.13188](https://doi.org/10.1002/mdc3.13188)
 52. Mulroy E, Baschieri F, Magrinelli F, et al. Movement disorders and liver disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(6):828-42. doi:[10.1002/mdc3.13238](https://doi.org/10.1002/mdc3.13238)
 53. Takahashi M, Okazaki H, Ohashi K, et al. Current diagnosis and management of abetalipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(10):1009-19. doi:[10.5551/jat.rv17056](https://doi.org/10.5551/jat.rv17056)
 54. Nóbrega PR, Bernardes AM, Ribeiro RM, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: a practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front Neurol*. 2022;13:1049850. doi:[10.3389/fneur.2022.1049850](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1049850)
 55. Nishino I, Ozawa E. Muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(5):539-44. doi:[10.1097/00019052-200210000-00004](https://doi.org/10.1097/00019052-200210000-00004)
 56. Lipiński P, Tylki-Szymańska A. Congenital disorders of glycosylation: what clinicians need to know? *Front Pediatr*. 2021;9:715151. doi:[10.3389/fped.2021.715151](https://doi.org/10.3389/fped.2021.715151)
 57. Perez J, Zavala L, Vega P, et al. Overwhelming genetic heterogeneity and exhausting molecular

- diagnostic process in chronic and progressive ataxias: facing it up with an algorithm, a gene, a panel at a time. *J Hum Genet.* 2020;65:895-902. doi:[10.1038/s10038-020-0785-z](https://doi.org/10.1038/s10038-020-0785-z)
58. Harel T, Pehlivan D, Caskey CT, et al. Mendelian, non-mendelian, multigenic inheritance, and epigenetics. En: Rosenberg RN, Pascual JM, editores. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease.* 5.^a ed. San Diego: Elsevier; 2014. pp. 3-27. doi:[10.1016/B978-0-12-410529-4.00001-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410529-4.00001-2)
 59. Pedrosa JL, Braga-Neto P, Abrahão A, et al. Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): typical clinical and neuroimaging features in a Brazilian family. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2011;69(2B):288-91. doi:[10.1590/s0004-282x2011000300004](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000300004)
 60. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med.* 2013;15(9):673-83. doi:[10.1038/gim.2013.28](https://doi.org/10.1038/gim.2013.28)
 61. Lieto M, Roca A, Santorelli FM, et al. Degenerative and acquired sporadic adult onset ataxia. *Neurol Sci.* 2019;40(7):1335-42. doi:[10.1007/s10072-019-03856-w](https://doi.org/10.1007/s10072-019-03856-w)
 62. Divya KP, Kishore A. Treatable cerebellar ataxias. *Clin Park Relat Disord.* 2020;3:100053. doi:[10.1016/j.prdoa.2020.100053](https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2020.100053)
 63. Stezin A, Pal PK. Treatable ataxias: how to find the needle in the haystack? *J Mov Disord.* 2022;15(3):206-26. doi:[10.14802/jmd.22069](https://doi.org/10.14802/jmd.22069)
 64. Hassan A. Episodic ataxias: primary and secondary etiologies, treatment, and classification approaches. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2023;13:9. doi:[10.5334/tohm.747](https://doi.org/10.5334/tohm.747)
 65. Teive HA, Ashizawa T. Primary and secondary ataxias. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(4):413-22. doi:[10.1097/WCO.0000000000000227](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000227)
 66. De Silva RN, Vallortigara J, Greenfield J, et al. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. *Pract Neurol.* 2019;19(3):196-207. doi:[10.1136/practneurol-2018-002096](https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002096)
 67. De Silva R, Greenfield J, Cook A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):51. doi:[10.1186/s13023-019-1013-9](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1013-9)
 68. Schieving JH, de Vries M, van Vugt JM, et al. Alpha-fetoprotein, a fascinating protein and biomarker in neurology. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(3):243-8. doi:[10.1016/j.ejpn.2013.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.09.003)
 69. Ilg W, Branscheidt M, Butala A, et al. Consensus paper: neurophysiological assessments of ataxias in daily practice. *Cerebellum.* 2018;17(5):628-53. doi:[10.1007/s12311-018-0937-2](https://doi.org/10.1007/s12311-018-0937-2)
 70. Liang L, Chen T, Wu Y. The electrophysiology of spinocerebellar ataxias. *Neurophysiol Clin.* 2016;46(1):27-34. doi:[10.1016/j.neucli.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.12.006)
 71. Spina F, Sato MT, Shiokawa N, et al. A comparative optical coherence tomography study of spinocerebellar ataxia types 3 and 10. *Cerebellum.* 2017;16(4):797-801. doi:[10.1007/s12311-017-0856-7](https://doi.org/10.1007/s12311-017-0856-7)
 72. Parkinson MH, Bartmann AP, Clayton LM, et al. Optical coherence tomography in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Brain.* 2018;141(4):989-99. doi:[10.1093/brain/awy028](https://doi.org/10.1093/brain/awy028)
 73. Maestre SJ, Santos D. Recomendaciones para el abordaje de estudios genéticos en trastornos del movimiento, ataxias y paraparesias [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Neurología, Ediciones SEN; 2023. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/2023/Manual_Genetica_TM.pdf
 74. Novis LE, Spitz M, Jardim M, et al. Evidence and practices of the use of next generation sequencing in patients with undiagnosed autosomal dominant cerebellar ataxias: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(9):576-85. doi:[10.1590/0004-282x202000017](https://doi.org/10.1590/0004-282x202000017)
 75. Cornejo-Olivas M, Bazalar-Montoya J. Avances en genética y genómica en enfermedades neurológicas hereditarias en el Perú. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020;83(4):215-6. doi:[10.20453/rnp.v83i4.3886](https://doi.org/10.20453/rnp.v83i4.3886)
 76. Wallace SE, Bird TD. Molecular genetic testing for hereditary ataxia: what every neurologist should know. *Neurol Clin Pract.* 2018;8(1):27-32. doi:[10.1212/cpj.0000000000000421](https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000421)
 77. Warner JP, Barron LH, Goudie D, et al. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *J Med Genet.* 1996;33(12):1022-6. doi:[10.1136/jmg.33.12.1022](https://doi.org/10.1136/jmg.33.12.1022)
 78. Southern E. Southern blotting. *Nat Protoc.* 2006;1:518-25. doi:[10.1038/nprot.2006.73](https://doi.org/10.1038/nprot.2006.73)
 79. Chintalapathi SR, Pineda SS, Deveson IW, et al. An update on the neurological short tandem repeat expansion disorders and the emergence of long-read sequencing diagnostics. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):98. doi:[10.1186/s40478-021-01201-x](https://doi.org/10.1186/s40478-021-01201-x)
 80. Krygier M, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Milestones in genetics of cerebellar ataxias. *Neurogenetics.* 2021;22(4):225-34. doi:[10.1007/s10048-021-00656-3](https://doi.org/10.1007/s10048-021-00656-3)

81. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013;98:236-8. doi:[10.1136/archdischild-2013-304340](https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304340)
82. Papadopoulou E, Pepe G, Konitsiotis S, et al. The evolution of comprehensive genetic analysis in neurology: implications for precision medicine. J Neurol Sci. 2023;447:120609. doi:[10.1016/j.jns.2023.120609](https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120609)
83. Quintáns B, Fernández M, Carracedo A, et al. Asesoramiento genético en neurología: un problema complejo que necesita regulación. Neurología. 2011;26(3):129-36. doi:[10.1016/j.nrl.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.09.010)
84. Cornejo-Olivas M, Solis-Ponce L, Araujo-Aliaga I, et al. Machado Joseph-Disease is rare in the Peruvian population. Cerebellum. 2023;22(6):1192-9. doi:[10.1007/s12311-022-01491-4](https://doi.org/10.1007/s12311-022-01491-4)
85. Mazzetti P, Inca-Martínez M, Tirado-Hurtado I, et al. Neurogenética en el Perú, ejemplo de investigación traslacional. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2015;32(4):787-93. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400023
86. Bazalar-Montoya J, Cornejo-Olivas M, Duenas-Roque MM, et al. Clinical genome sequencing in patients with suspected rare genetic disease in Peru. NPJ Genom Med. 2024;9(1):51. doi:[10.1038/s41525-024-00434-8](https://doi.org/10.1038/s41525-024-00434-8)