

Ataxia episódica tipo 2 en una familia latinoamericana

Episodic Ataxia Type 2 in a Latin American Family

Alonso Reyes-Fernández^{a,b}, Jorge Miles-Acuña^{a,b}, José Miguel González-del Valle^{a,b},
Daniela Ávila-Smirnow^{a,b}

^aSección de Neurología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Neurología, Departamento de Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

Recibido: 27 de mayo de 2024; aceptado: 30 de julio de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La ataxia episódica tipo 2 (AE2) es una enfermedad hereditaria caracterizada por episodios de ataxia, mareos y nistagmo. Existen alrededor de 100 casos descritos, pero ninguno de origen latinoamericano. El tratamiento con acetazolamida es efectivo en la mitad de los casos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Describimos una familia chilena portadora de AE2, tratada con una combinación de acetazolamida y levetiracetam en bajas dosis. Si bien en casos excepcionales se ha usado levetiracetam en pacientes adultos con AE2, los pacientes aquí reportados son los primeros casos pediátricos tratados con este esquema.

Resumen

La ataxia episódica tipo 2 (AE2) es un trastorno autosómico dominante poco común y subdiagnosticado, causado por variantes patogénicas de *CACNA1A*. AE2 se presenta con episodios de ataxia que duran horas y puede ir acompañado de mareos, y nistagmo. La acetazolamida es eficaz en la mitad de los casos, y se ha utilizado una combinación de acetazolamida y levetiracetam para tratar a algunos pacientes adultos. **Objetivo:** Reportar 3 pacientes portadores de AE2, tratados con éxito con una combinación de acetazolamida y levetiracetam. **Caso Clínico:** Tres miembros de una familia tuvieron episodios recurrentes de inestabilidad de la marcha, que duraban minutos y ocurrían varias veces por semana. Se evidenció heterogeneidad fenotípica intrafamiliar en manifestaciones clínicas tales como discapacidad intelectual, migraña, epilepsia y nistagmo. Después de un extenso estudio y un seguimiento de más de cinco años, se identificó una nueva variante patogénica en *CACNA1A*, NM_001127221.1:c.1580T>G (p.Leu527*), asociada con AE2. Los tres pacientes respondieron parcialmente al tratamiento con acetazolamida; por lo que se añadió levetiracetam en dosis bajas a dos de ellos, lo que redujo drásticamente los síntomas. **Conclusiones:** Describimos una familia chilena con AE2. El estudio genético permitió obtener un diagnóstico preciso e iniciar un manejo adecuado con acetazolamida. Como segunda línea, levetiracetam fue eficaz. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de combinar levetiracetam con acetazolamida en pacientes pediátricos y adultos, o del uso de levetiracetam como monoterapia.

Palabras clave:

Ataxia;
Nistagmo;
Levetiracetam;
CACNA1;
Canales de Calcio

Abstract

Episodic ataxia type 2 (EA2) is a rare and underdiagnosed autosomal dominant disorder caused by pathogenic variants of the *CACNA1A* gene. EA2 presents with episodes of ataxia lasting for hours and may be accompanied by dizziness and nystagmus. Acetazolamide is effective in half of the cases, and a combination of acetazolamide and levetiracetam has been used to treat some adult patients. **Objective:** To report 3 patients with EA2, successfully treated with a combination of acetazolamide and levetiracetam. **Clinical Case:** Three members of a family had recurrent episodes of gait instability, lasting minutes and occurring several times per week. Intrafamilial phenotypic heterogeneity was evident in clinical manifestations such as intellectual disability, migraine, epilepsy, and nystagmus. After an extensive study and a follow-up of more than five years, a new pathogenic variant in the *CACNA1A* gene, NM_001127221.1:c.1580T>G (p.Leu527*), associated with EA2, was identified. The three patients responded partially to treatment with acetazolamide; therefore, low-dose levetiracetam was added to two of them, which drastically reduced symptoms. **Conclusions:** A Chilean family with EA2 is reported. The genetic study allowed for obtaining an accurate diagnosis and initiating appropriate management with acetazolamide. As a second line, levetiracetam was effective. Further studies are needed to evaluate the efficacy of combining levetiracetam with acetazolamide in pediatric and adult patients, or the use of levetiracetam as monotherapy.

Keywords:

Ataxia;
Nystagmus;
Levetiracetam;
CACNA1;
Calcium Channels

Introducción

La ataxia episódica (EA) es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos poco comunes caracterizados por disfunción cerebelosa intermitente¹⁻³. Su incidencia es inferior a 1/100.000. Los cinco genes implicados en la EA son *KCNA1*, *CACNA1A*, *CACNB4*, *SLC1A3* y *UBR4*².

EA tipo 2 (AE2) es el tipo más común de EA. Sin embargo, en la literatura sólo se han informado aproximadamente 100 casos. Suele presentarse en la infancia⁴, pero con frecuencia se diagnostica más tarde^{5,6}. AE2 es un trastorno neurológico autosómico dominante causado por mutaciones en *CACNA1A* (cromosoma 19p13), que codifica la subunidad Alfa 1A del canal de calcio P/Q⁷. Los episodios de ataxia en pacientes con AE2 generalmente duran horas y puede presentarse con vértigo intermitente, nistagmo, náuseas, diplopía, disartria y debilidad generalizada⁸. También se ha asociado a otras condiciones de carácter recurrente como la epilepsia y la migraña hemipléjica^{9,10}. El tratamiento sintomático con acetazolamida puede reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida (2,10). Sin embargo, esta terapia es efectiva sólo en el 50% de los casos y el impacto puede ser sólo transitorio¹¹. Otro fármaco que ha demostrado efectividad es la dalfampridina en un ensayo que incluyó sólo 10 pacientes¹¹. Se ha reportado el uso de levetiracetam en tres pacientes adultos, pertenecientes a dos familias con esta enfermedad, en los que se observó una disminución significativa de los episodios con dicho fármaco. Hasta donde sabemos, no se ha informado su uso en niños¹²⁻¹⁴. El objetivo de este reporte es presentar el caso de una familia latinoamericana con AE2, incluidos dos casos en edad

pediátrica que respondieron a acetazolamida y levetiracetam.

Caso Clínico

Caso 1

Paciente índice. Una niña con un embarazo sin incidentes que adquirió la marcha independiente a los 14 meses y un lenguaje comprensible con uso de frases a los tres años. La paciente no presentó anomalías en su desarrollo y fue aparentemente sana hasta los cuatro años de edad, cuando presentó episodios recurrentes de mareos e inestabilidad de la marcha, alcanzando una frecuencia de cinco veces al mes, de 30 min de duración cada uno, desencadenados por el ejercicio físico y ansiedad. Entre los 4 y 6 años los episodios se repitieron, con similar frecuencia y fue evaluada en atención primaria. A los seis años fue evaluada por neurología por primera vez. El examen neurológico reveló una antropometría y circunferencia craneal normales, inatención, nistagmo multidireccional y marcha en tándem inestable. Se plantearon diagnósticos diferenciales que incluyeron enfermedades neurometabólicas (como enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, déficit de GLUT1, enfermedades mitocondriales, trastornos del ciclo de la urea), epilepsia, migraña, vértigo paroxístico benigno y tumores del sistema nervioso central. Se realizó estudio amplio, incluyendo amonio, ácido láctico, bilirrubina, fosfatasa alcalinas, gama glutamil transferasa, nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos plasmáticos, gases en sangre venosa, niveles de vitamina B12, perfiles de aminoácidos y acilcarnitinas, hormona tiroestimulante, te-

traiodotironina y Resonancia Magnética cerebral, que fueron normales. Se realizó una electromiografía con test de ejercicio largo repetido para evaluar signos de parálisis periódica, explorando el diagnóstico diferencial de trastornos intermitentes de la marcha, la que fue negativa. Se realizó una evaluación oftalmológica que mostró una agudeza visual normal. La Escala de Inteligencia Wechsler para Niños-V (WISC-V) reveló un coeficiente intelectual total de 62. La electroencefalografía reveló una única salva de actividad epileptiforme generalizada, lo que condujo a la sospecha diagnóstica de epilepsia. Por ello se indicó levetiracetam 500 mg cada 12 h. Con este tratamiento disminuyeron los episodios de inestabilidad de la marcha. Sin embargo, el uso de levetiracetam se asoció con problemas de conducta, lo que provocó su interrupción luego de 2 meses de tratamiento.

A los ocho años de edad se sospechó una AE por la asociación de inestabilidad de la marcha, mareos episódicos con nistagmo multidireccional^{15,16} y epilepsia, asociado a la ausencia de anomalías estructurales en la Resonancia Magnética cerebral y en los exámenes complementarios mencionados. Se solicitó un panel genético que incluye dos de los genes responsables de las ataxias episódicas (CACNA1A, SLC1A3), que está comercialmente disponible para el estudio de la migraña hemipléjica familiar. Esta elección se debió a la falta de acceso en nuestro centro a un panel específicamente diseñado para el estudio de las ataxias. El análisis del panel genético reveló una variante patogénica en CACNA1A, NM_001127221.1:c.1580T>G (p.Leu527*). Se inició acetazolamida 125 mg cada 12 h (5 mg/kg/día), con lo que luego de 1 mes de tratamiento, se redujeron parcialmente los episodios a una vez al mes. Sin embargo, se produjo irritabilidad y acidosis metabólica (16 mEq/L de HCO₃ en sangre), lo que requirió tratamiento con bicarbonato oral a razón de 1 g/día cada 12 h. No se observaron otras reacciones adversas a acetazolamida.

A la edad de nueve años, la frecuencia e intensidad de los episodios aumentaron a dos veces al mes; por lo que se decidió añadir levetiracetam en dosis progresiva hasta una dosis de 250 mg/día (5 mg/kg/día). La paciente respondió muy bien a este tratamiento combinado con acetazolamida (5 mg/kg/día) y levetiracetam (5 mg/kg/día). Luego de 2 semanas de tratamiento combinado se observó una disminución de la frecuencia e intensidad de los síntomas, con sólo episodios leves de ataxia una vez cada 6 meses durante el seguimiento de 12 meses hasta la actualidad. Con esta baja dosis de levetiracetam, la paciente no presentó cambios conductuales ni otras reacciones adversas a medicamentos. Ante la buena respuesta clínica y a fin de evitar la aparición de los síntomas que se habían observado previamente en esta paciente con dosis más

altas de levetiracetam, se decidió no seguir escalando la dosis del fármaco. Durante este periodo de 12 meses, se mantuvieron las mismas dosis de ambos fármacos, y no se observaron recaídas. Un estudio de segregación familiar reveló que el hermano sintomático y el padre de la paciente índice eran portadores de la misma variante patogénica, mientras que la madre y la hermana asintomáticas no lo eran.

Caso 2

Hermano de la paciente índice. Tuvo retraso en el desarrollo del lenguaje. Sus primeras palabras con significado fueron a los tres años y las frases de dos palabras a los cinco años, lo que requirió terapia del habla. Fue examinado a la edad de cinco años por hiperactividad e impulsividad. El examen neurológico reveló dificultades de atención y coordinación motora, lo que llevó a un diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). El tratamiento con metilfenidato se inició y ajustó según la respuesta clínica, lo que resultó en una mejora en el comportamiento del paciente. Sin embargo, las dificultades de aprendizaje persistieron, lo que motivó una prueba WISC-V, que reveló un cociente intelectual total de 58. A los nueve años se informaron episodios de cefalea asociados con vértigo y, a veces con vómitos, con frecuencia de cinco veces al mes. Los episodios fueron desencadenados por el ejercicio, lugares aglomerados o viajes por carretera. A los 11 años se observó nistagmo horizontal y marcha de puntillas con acortamiento bilateral del tendón de Aquiles. La secuenciación del gen CACNA1 reveló la misma variante patogénica que la observada en su hermana. Se inició tratamiento con 125 mg de acetazolamida cada 12 h (5 mg/kg/día). Luego de 2 semanas de tratamiento, los episodios disminuyeron en frecuencia, pero el tratamiento produjo acidosis metabólica (HCO₃ en sangre = 21 mEq/L). Por ello se inició bicarbonato oral 1 g/día de cada 12 h. No se observaron otras reacciones adversas a acetazolamida. A los 12 años, luego de 1 año de tratamiento, se observó un aumento en la intensidad y duración de los episodios de ataxia, coincidiendo con cambios ambientales como mayor exigencia escolar y aumento de su actividad física. Por ello, se añadieron 250 mg de levetiracetam cada 12 h (10 mg/kg/día), lo que luego de 1 mes condujo a una reducción del número de episodios atáxicos a dos veces por mes. El tratamiento con levetiracetam estuvo asociado con una leve irritabilidad. No obstante, se decidió continuar con este tratamiento debido a que la disminución de los episodios de ataxia se correlacionó con una mejora significativa en la calidad de vida. Con este esquema el paciente se estabilizó y ya completó 1 año de tratamiento, combinado con acetazolamida (5 mg/kg/día) y levetiracetam (10 mg/kg/día).

Caso 3

Padre de los pacientes 1 y 2. Paciente con antecedentes de dificultades del lenguaje y del aprendizaje, sin evaluación neuropsicológica previa. Desde los 10 años presentaba episodios de mareos asociados a inestabilidad de la marcha y cefaleas recurrentes. Estos episodios se desencadenan por viajes en vehículo, lugares concurridos, deportes o ansiedad. Si bien durante su infancia el paciente consultó por este cuadro, no se obtuvo un diagnóstico ni un tratamiento específico. Los síntomas disminuyeron a lo largo de los años y a sus 33 años fue evaluado por primera vez por nuestro equipo tras un diagnóstico reciente de AE2 en sus hijos. En ese momento presentaba episodios de ataxia una vez al día. A la exploración se evidenció un ligero nistagmo de la mirada horizontal. Las pruebas genéticas revelaron la misma variante patogénica que la descrita anteriormente para *CACNA1*. Fue tratado con acetazolamida 250 mg cada 12 h, pero posteriormente interrumpió sus controles por lo que no fue posible evidenciar la eficacia del tratamiento, ni las reacciones adversas, ni completar evaluación cognitiva estandarizada.

En el presente reporte, todos los procedimientos se realizaron de conformidad con la normativa vigente y han sido aprobados por el comité institucional correspondiente. El Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Suroriente aprobó este estudio.

Discusión

Presentamos tres miembros de una familia chilena, incluidos dos pacientes pediátricos con AE2 relacionados con la nueva variante patogénica *CACNA1A*, NM_001127221.1:c.1580T>G (p.Leu527*), que fue tratada con éxito con bajas dosis de acetazolamida y levetiracetam, como se informó anteriormente en pacientes adultos¹³. Luego de una revisión en las bases de datos PubMed, Scielo, y Scopus solo se ha publicado un posible caso de AE2 en un paciente latinoamericano y no se realizaron pruebas genéticas, por lo que este sería el primer reporte en una revista indexada en las mencionadas bases de datos¹⁷.

Antes del inicio de los episodios de ataxia, se observaron retraso del lenguaje y TDAH en dos miembros de la familia. Posteriormente se evidenció un déficit intelectual en ellos. El retraso del lenguaje, el TDAH y la discapacidad intelectual se han descrito con frecuencia en AE2 en un 5%, 11%, y 14% de los individuos, respectivamente (tabla 1 y figura 1)¹⁸⁻²⁶. También se han observado con frecuencia epilepsia y crisis febriles en el 9% y el 7% de los pacientes, respectivamente, al igual que en el probando de esta familia.

El nistagmo multidireccional fue una característica diagnóstica clave en el probando. A diferencia del

padre y el hermano, que tenían nistagmo horizontal en mirada lateral, que puede ser confundido con nistagmo fisiológico, el probando tenía nistagmo multidireccional, lo que orientó a afectación cerebelosa²⁶. Se describen distintos tipos de nistagmo en AE2, principalmente el horizontal, con una variabilidad intrafamiliar^{15,16}.

La edad de presentación de EA en esta familia ocurrió al final de la primera década (4 a 10 años), con síntomas asociados de mareos y dolor de cabeza; todos los pacientes tenían nistagmo permanente. Similar a esta familia, en la literatura la EA en pacientes con AE2 se observó típicamente a una edad promedio de 13 años, y los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron mareos (68%), ataxia (61%), nistagmo (44%), disartria (37%) y dolor de cabeza (30%) (tabla 2).

Se han notificado casos esporádicos de tratamiento exitoso con una combinación de acetazolamida y levetiracetam en adultos. Sin embargo, no encontramos referencias para este tratamiento en niños. La acetazolamida es el fármaco más utilizado para el tratamiento de AE2 en el 50% de los casos informados, y se presume que su mecanismo de acción está relacionado con la sensibilidad de los canales de calcio dependientes de voltaje a los cambios en el pH de la sangre. Los estados de alcalemia (por ejemplo, alcalosis respiratoria inducida por ejercicio intenso) favorecen los episodios sintomáticos en algunos pacientes; por tanto, la capacidad de la acetazolamida para reducir el pH arterial puede ser responsable de la dramática mejoría sintomática observada en estos pacientes. Por el contrario, el levetiracetam se ha utilizado con mucha menos frecuencia y sólo encontramos tres casos adultos tratados con este régimen. El levetiracetam inhibe los canales de calcio presinápticos en el sistema nervioso central, lo que reduce la liberación de calcio intra-neuronal, lo que está relacionado con la fisiopatología de AE2 basada en los canales de calcio dependientes de voltaje¹⁴. Los tres pacientes reportados, pertenecientes a dos familias eran portadores de las variantes patogénicas c.5035C>T/p., Arg1679Cys y c.3855C>G/p.Tyr2319*, la última de ellas es una variante truncante al igual que la reportada en esta familia chilena. En la literatura se reporta una disminución variable en la frecuencia de los episodios luego del uso de levetiracetam, en promedio de 2 por semana a 1 por mes aproximadamente.

En la familia reportada aquí, el padre tuvo un retraso diagnóstico de dos décadas y la hija tuvo un retraso de cinco años debido a la superposición y coexistencia de síntomas con las comorbilidades antes mencionadas (tabla 1, figura 1). Dado que el tratamiento de AE2 difiere del de las afecciones mencionadas anteriormente y puede producir un alivio sintomático significativo, el diagnóstico temprano es importante.

Tabla 1. Datos demográficos, comorbilidad y desencadenantes de la ataxia en 97 pacientes publicados en la literatura															
Total	Edad, años	Edad inicio, años	Sexo F/M	Origen	Comorbilidades				Desencadenantes					Ref.	
					Epilepsia	TDAH	Trastorno lenguaje	DI	Crisis febriles	Ansiedad	Actividad física	Alcohol	Fatiga		
4	20.5	6.7	2/2	China	0	0	0	0	0	4	0	0	3	3	1
17	38.6	17.8	7/10	Corea del sur	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
3	38.3	9.3	2/1	Corea del sur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
4	51.25	15.25	3/1	Italia	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20
1	17	11	0/1	China	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	22
4	43.7	25.6	2/2	Alemania	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	11
4	7	6.5	SD	Italia	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	9
1	27	13	0/1	SD	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	23
1	31	28	0/1	SD	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	8
1	34	4	0/1	SD	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	16
2	36	9.5	1/1	Eslovaquia	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	19
4	25.7	17.2	2/2	Corea del sur	2	0	0	0	0	0	4	0	0	0	23
16	24.2	8.1	6/10	SD	4	11	3	12	6	5	6	0	5	2	24
1	46	46	SD	SD	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	6
1	27	17	SD	Italy	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	25
1	46	46	SD	SD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21
8	56.2	19.4	4/4	Austria	0	0	0	0	0	4	4	1	0	0	22
3	32.3	12	2/1	Suiza	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	17
1			SD	Canadá	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3
11	34.3	11.4	5/6	China	1	0	0	0	0	2	4	0	1	0	13
6	37.6	20	4/2	Corea del sur	0	0	0	0	0	6	6	0	0	0	5
2	40		0/2	SD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
1	23	23	1/0	SD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Número, 97			40/48		9	11	5	14	7	31	32	5	11	5	
Porcentaje					9%	11%	5%	14%	7%	32%	33%	5%	11%	5%	
Promedio	35	13													

M: masculino, F: femenino, TDAH: trastorno de déficit atencional con hiperactividad, DI: déficit intelectual, Ref: referencia, SD: sin dato.

Tabla 2. Características de los episodios de ataxia en 97 pacientes publicados en la literatura

Total	Ataxia	Mareos/ vértigo	Nistagmos	Cefalea	Vómitos	Debilidad	Diploplia	Tinitos	Disartria	Dismetria	Temblo	Hipertonía	Ref.
4	0	4	1	0	3	2	0	0		0	0	0	1
17	13	17	0	3	0	0	1	1	10	0	0	0	2
3	2	3	3	1	3	0	1	0	3	0	0	0	13
4	4	4	2	1	0	0	0	0	1	1	0	3	20
1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	22
4	3	2	2	2	0	1	0	0	0	1	0	0	11
4	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	9
1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	23
1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	8
1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	16
2	2	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	19
4	1	4	0	3	4	0	0	0	1	0	0	0	23
16	13	5	15	4	3	0	0	0	2	0	0	0	24
1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	6
1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	25
1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	21
8	0	8	5	3	0	0	2	0	5	0	0	0	22
3	2	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	17
1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	3
11	7	5	2	5	6	0	6	3	8	0	1	0	13
6	0	6	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5
2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12
1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	4
Número, 97	59	66	43	29	27	6	20	5	36	4	2	3	
Porcentaje	61%	68%	44%	30%	28%	6%	21%	5%	37%	4%	2%	3%	

Ref. referencia.

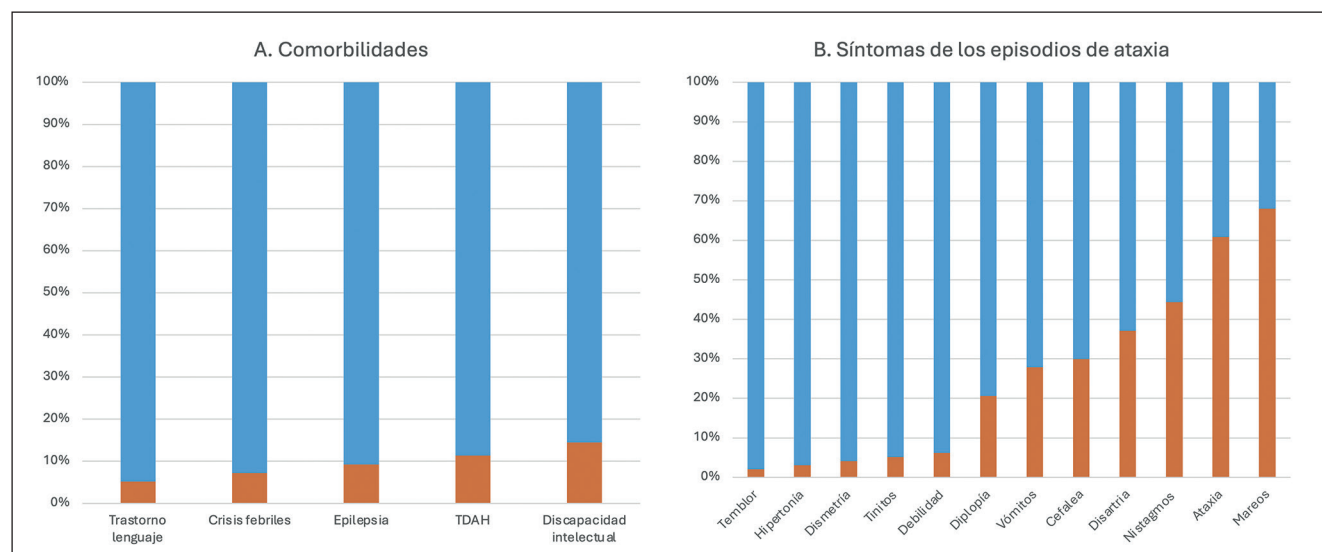


Figura 1. Comorbilidades y características de los episodios de ataxia en pacientes con AE2 reportados en la literatura (N = 97 pacientes). **A.** Comorbilidades frecuentemente descritas: discapacidad intelectual (14%), TDAH (11%), epilepsia (9%) y retraso del lenguaje (5%). **B.** Los signos y síntomas correspondieron a mareos (68%), ataxia (61%), nistagmo (44%), disartria (37%) y dolor de cabeza (30%). Consulte la tabla 1 y 2 para obtener referencias.

La limitación de este estudio es su pequeño número de pacientes, todos de la misma familia, lo que resalta la necesidad de avanzar en nuestro conocimiento de las enfermedades genéticas en América Latina y las terapias disponibles para el tratamiento de AE2 a través de ensayos clínicos controlados aleatorios multicéntricos.

Conclusión

Hasta donde sabemos, este es el primer informe de una familia latinoamericana con AE2, incluidos dos niños que respondieron adecuadamente al tratamiento con dosis bajas de acetazolamida y levetiracetam. Esto sugiere su efectividad en niños con mala respuesta a la monoterapia con acetazolamida en especial en aquéllos con variantes truncantes en *CACNA1A*, como se ha reportado en la literatura en una familia de adultos.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Ling X, Zhao DH, Zhao J, Shen B, Yang X. Episodic ataxia type 2 characterised by recurrent dizziness/vertigo: a report of four cases. *Int J Neurosci*. 2019 Feb;129(2):103-109. doi: 10.1080/00207454.2018.1486829. Epub 2018 Nov 5. PMID: 29883219.
- Choi KD, Kim JS, Kim HJ, Jung I, Jeong SH, Lee SH, Kim DU, Kim SH, Choi SY, Shin JH, Kim DS, Park KP, Kim HS, Choi JH. Genetic Variants Associated with Episodic Ataxia in Korea. *Sci Rep*. 2017 Oct 23;7(1):13855. doi: 10.1038/s41598-017-14254-7. PMID: 29062094; PMCID: PMC5653837.
- Harries AM, Sandhu M, Spacey SD, Aly MM, Honey CR. Unilateral pallidal deep brain stimulation in a patient with dystonia secondary to episodic ataxia type 2. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(4):233-5. doi: 10.1159/000345265. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23548943.
- Fujioka S, Rayaprolu S, Sundal C, Broderick DF, Langley WA, Shoffner J,

- Hyams LC, Rademakers R, Graff-Radford NR, Tatum W, Ross OA, Wszolek ZK. A novel de novo pathogenic mutation in the CACNA1A gene. *Mov Disord*. 2012 Oct;27(12):1578-9. doi: 10.1002/mds.25198. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23038654; PMCID: PMC3477248.
5. Choi KD, Yook JW, Kim MJ, Kim HS, Park YE, Kim JS, Choi JH, Shin JH, Kim DS. Possible anticipation associated with a novel splice site mutation in episodic ataxia type 2. *Neurol Sci*. 2013 Sep;34(9):1629-32. doi: 10.1007/s10072-013-1298-8. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23344743.
 6. Muro García I, Toribio-Díaz ME, Quintas S. Episodic ataxia: A 20-year diagnostic delay. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Sep;35(7):500-501. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2019.02.002. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31047732.
 7. Denier C, Ducros A, Vahedi K, Joutel A, Thierry P, Ritz A, Castelnovo G, Deonna T, Gérard P, Devoize JL, Gayou A, Perroux B, Soisson T, Autret A, Warter JM, Vighetto A, Van Bogaert P, Alamowitch S, Roulet E, Tournier-Lasserre E. High prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum in episodic ataxia type 2. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1816-21. doi: 10.1212/wnl.52.9.1816. PMID: 10371528.
 8. Park D, Kim SH, Lee YJ, Song GJ, Park JS. A novel CACNA1A mutation associated with episodic ataxia 2 presenting with periodic paralysis. *Acta Neurol Belg*. 2018 Mar;118(1):137-139. doi: 10.1007/s13760-018-0895-y. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29442233.
 9. Nardello R, Plicato G, Mangano GD, Gennaro E, Mangano S, Brighina F, Raieli V, Fontana A. Two distinct phenotypes, hemiplegic migraine and episodic Ataxia type 2, caused by a novel common CACNA1A variant. *BMC Neurol*. 2020 Apr 26;20(1):155. doi: 10.1186/s12883-020-01704-5. PMID: 32336275; PMCID: PMC7183684.
 10. Penkava J, Ledderose S, Chahrokh-Zadeh S, Munzig A, Eulenburg Z, Huppert D, Strupp M, Becker-Bense S. A novel pathogenic CACNA1A variant causing episodic ataxia type 2 (EA2) spectrum phenotype in four family members and a novel combined therapy. *J Neurol*. 2020 Dec;267(Suppl 1):181-184. doi: 10.1007/s00415-020-10190-1. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910250; PMCID: PMC7718184.
 11. Claassen J, Teufel J, Kalla R, Spiegel R, Strupp M. Effects of dalfampridine on attacks in patients with episodic ataxia type 2: an observational study. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):668-9. doi: 10.1007/s00415-012-6764-3. Epub 2012 Nov 25. PMID: 23183922.
 12. Hu Y, Jiang H, Wang Q, Xie Z, Pan S. Identification of a novel nonsense mutation p.Tyr1957Ter of CACNA1A in a Chinese family with episodic ataxia 2. *PLoS One*. 2013;8(2):e56362. doi: 10.1371/journal.pone.0056362. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23441182; PMCID: PMC3575407.
 13. Na S, Kim T. Efficacy of levetiracetam in patients with episodic ataxia type 2 caused by CACNA1A mutation: three case reports. *Neurol Sci*. 2021 Sep;42(9):3897-3899. doi: 10.1007/s10072-021-05368-y. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34085110.
 14. Lee H, Jang DH, Jang JH, Kim T. Effectiveness of levetiracetam in an acetazolamide-unresponsive patient with episodic ataxia type 2 by a novel CACNA1A nonsense mutation. *Eur J Neurol*. 2017 Jul;24(7):e43-e44. doi: 10.1111/ene.13327. PMID: 28643957.
 15. Shimmura M, Uehara T, Yamashita K, Shigeto H, Yamasaki R, Ishikawa K, Kira JI. Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation. *J Neurol Sci*. 2017 Oct 15;381:4-6. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.040. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28991713.
 16. Kipfer S, Jung S, Lemke JR, Kipfer-Kauer A, Howell JP, Kaelin-Lang A, Nyffeler T, Gutbrod K, Abicht A, Muri RM. Novel CACNA1A mutation(s) associated with slow saccade velocities. *J Neurol*. 2013 Dec;260(12):3010-4. doi: 10.1007/s00415-013-7099-4. Epub 2013 Sep 18. PMID: 24046065.
 17. Grzesiuk AK. Ataxia episódica não familiar possivelmente associada com o uso de nicotina: relato de caso [Non-familial episodic ataxia possibly associated with the use of nicotine: case report]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Sep;58(3A):756-9. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2000000400027. PMID: 10973123.
 18. Verriello L, Pauletto G, Nilo A, Lonigro I, Betto E, Valente M, Curcio F, Gigli GL. Epilepsy and episodic ataxia type 2: family study and review of the literature. *J Neurol*. 2021 Nov;268(11):4296-4302. doi: 10.1007/s00415-021-10555-0. Epub 2021 May 13. PMID: 33983550.
 19. Wu HJ, Lau WL, Chan TYC, Chen SPL, Ko CH. Differentiating episodic ataxia type 2 from migraine: a case report. *Hong Kong Med J*. 2020 Dec;26(6):526-527. doi: 10.12809/hkmj198306. PMID: 33350965.
 20. Balck A, Tunc S, Schmitz J, Hollstein R, Kaiser FJ, Brüggemann N. A Novel Frameshift CACNA1A Mutation Causing Episodic Ataxia Type 2. *Cerebellum*. 2018 Aug;17(4):504-506. doi: 10.1007/s12311-018-0931-8. PMID: 29497979.
 21. Sivák Š, Kurča E, Krajčiová A, Hikkelová M, Šimko J, Mišovicová N, Kantorová E, Turčanová-Koprušáková M, Burjanivová T, Čierny D, Nosál V. Novel missense variant of CACNA1A gene: A case report of a family with episodic ataxia type 2. *J Neurol Sci*. 2017 May 15;376:119-120. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.008. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28431595.
 22. Damaj L, Lupien-Meilleur A, Lortie A, Riou É, Ospina LH, Gagnon L, Vanasse C, Rossignol E. CACNA1A haploinsufficiency causes cognitive impairment, autism and epileptic encephalopathy with mild cerebellar symptoms. *Eur J Hum Genet*. 2015 Nov;23(11):1505-12. doi: 10.1038/ejhg.2015.21. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25735478; PMCID: PMC4613477.
 23. Verriello L, Carrera P, Pauletto G, Bernardini A, Valente M, Gigli GL. Case report and ten-year follow-up of episodic ataxia type 2 due to a novel variant in CACNA1A. *eNeurologicalSci*. 2021 Mar 13;23:100334. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100334. PMID: 33786385; PMCID: PMC7994720.
 24. Isaacs DA, Bradshaw MJ, Brown K, Hedera P. Case report of novel CACNA1A gene mutation causing episodic ataxia type 2. *SAGE Open Med Case Rep*. 2017 May 8;5:2050313X17706044. doi: 10.1177/2050313X17706044. PMID: 28540055; PMCID: PMC5431607.
 25. Nachbauer W, Nocker M, Karner E, Stankovic I, Unterberger I, Eigentler A, Schneider R, Poewe W, Delazer M, Boesch S. Episodic ataxia type 2: phenotype characteristics of a novel CACNA1A mutation and review of the literature. *J Neurol*. 2014 May;261(5):983-91. doi: 10.1007/s00415-014-7310-2. PMID: 24658662.
 26. Choi JH, Seo JD, Choi YR, Kim MJ, Shin JH, Kim JS, Choi KD. Exercise-induced downbeat nystagmus in a Korean family with a nonsense mutation in CACNA1A. *Neurol Sci*. 2015 Aug;36(8):1393-6. doi: 10.1007/s10072-015-2157-6. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25784583.