

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4J y ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva tipo 20 en una niña: coexistencia de dos enfermedades poco frecuentes

Charcot-Marie-Tooth disease type 4J and autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 20 in a girl: coexistence of two rare disorders

Daniela Avila-Smirnow^{a,b}, Javier Martini^c, Aida Bertoli-Avella^c,
Tania Otero Rodríguez^c, Guillermo Lay-Son^{d,e}

^aSección de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Neurología, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^cCENTOGENE GmbH. Rostock, Germany.

^dSección de Genética, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^eUnidad de Genética, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

Recibido el 29 de mayo de 2025; aceptado el 29 de diciembre de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

CMT4J es una polineuropatía hereditaria desmielinizante que se inicia en la segunda década de la vida.

SCAR20 es una ataxia espinocerebelosa que se manifiesta con marcha atáxica o ausente, compromiso cognitivo y dismorfias que se evidencian en el tercer año de vida.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Presentamos el primer caso reportado de CMT4J y de SCAR20 en población latinoamericana y primero que reporta su diagnóstico dual. Los síntomas comenzaron en los primeros meses de vida, combinando características de ambas enfermedades, como ausencia de marcha y lenguaje, atrofia cerebelosa y polineuropatía. La caracterización fenotípica permitió orientar al diagnóstico sindromático y una secuenciación del exoma completo identificó variantes patogénicas asociadas, en FIG4 y probablemente patogénicas en SNX14. En hijos de padres consanguíneos, la probabilidad de más de una enfermedad autosómica recesiva es más alta que en la población general, por lo que en ellos la secuenciación de exoma completo es de especial utilidad.

Resumen

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4J (CMT4J) y la ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva tipo 20 (SCAR20) son trastornos autosómicos recesivos poco frecuentes, no reportados previamente en población latinoamericana a nuestro conocimiento. **Objetivo:** Presentar el caso de una paciente de origen y ascendencia chilenos con diagnóstico clínico y genético dual de CMT4J y SCAR20. **Caso Clínico:** La paciente nació de padres consanguíneos sanos, con hipotonía congénita y trastorno de la deglución. A los 2 años de edad se observó distonía, arreflexia, debilidad muscular de predominio distal y pérdida auditiva sensorineural. Las pruebas complementarias revelaron polineuropatía desmielinizante y atrofia cerebelosa. En la última evaluación (6 años), tenía una facie tosca, no emitía palabras, se sentaba de forma independiente, pero no lograba marcha. Un estudio de secuenciación del exoma completo (SEC) identificó una variante patogénica homocigota en *FIG4* y otra probablemente patogénica en *SNX14*, estableciendo un diagnóstico dual de CMT4J y SCAR20. Los síntomas de la paciente se superpusieron con los de los pacientes con CMT4J y SCAR20. **Conclusiones:** Este caso subraya la importancia de realizar una adecuada caracterización fenotípica previo a la indicación de SEC, especialmente en casos con presentaciones clínicas poco específicas o combinadas, para un diagnóstico genético preciso y atención médica personalizada.

Palabras clave:

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; Ataxia; Hipoacusia; Ataxia Espinocerebelosa; Secuenciación del Exoma Completo

Abstract

Charcot-Marie-Tooth disease type 4J (CMT4J) and autosomal recessive spinocerebellar ataxia type 20 (SCAR20) are rare autosomal recessive disorders that, to our knowledge, have not been previously reported in the Latin American population. **Objective:** To present the case of a patient of Chilean descent with a dual clinical and genetic diagnosis of CMT4J and SCAR20. **Clinical Case:** The patient was born to healthy consanguineous parents with congenital hypotonia and a swallowing disorder. At 2 years of age, dystonia, areflexia, predominantly distal muscle weakness, and sensorineural hearing loss were observed. Additional tests revealed demyelinating polyneuropathy and cerebellar atrophy. At the last evaluation (6 years), she had a coarse facial appearance, did not speak, could sit independently, but was unable to walk. A whole-exome sequencing (WES) identified a homozygous pathogenic variant in *FIG4* and another likely pathogenic variant in *SNX14*, establishing a dual diagnosis of CMT4J and SCAR20. The patient's symptoms overlapped with those of patients with CMT4J and SCAR20. **Conclusions:** This case underscores the importance of performing adequate phenotypic characterization before ordering WES, especially in cases with nonspecific or combined clinical presentations, in order to obtain an accurate genetic diagnosis and provide personalized medical care.

Keywords:

Charcot-Marie-Tooth Disease; Ataxia; Hearing Loss; Spinocerebellar Ataxia; Whole-Exome Sequencing

Introducción

Los diagnósticos duales de dos enfermedades genéticas son poco frecuentes. Sin embargo, el hallazgo de resultados genéticos responsables de más de una condición en el mismo paciente han aumentado con el advenimiento de las técnicas moleculares a escala genómica^{1,2}. En este contexto, la coexistencia de enfermedades autosómicas recesivas puede ser mayor en niños de padres consanguíneos. Reconocer la existencia de más de una enfermedad genética en el mismo paciente ayuda a comprender casos en los que los fenotipos son inesperados o mezclados, permitiendo un mejor discernimiento del pronóstico y adaptación del manejo médico del paciente afectado.

Las neuropatías hereditarias se pueden clasificar en dos grandes grupos: neuropatías primarias y se-

cundarias. En las neuropatías primarias, suele haber un nervio periférico comprometido. Por otro lado, en las neuropatías secundarias, una enfermedad multisistémica se presenta con neuropatía como uno de sus síntomas. Las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) son neuropatías primarias³. La enfermedad de CMT es un grupo heterogéneo de neuropatías caracterizadas por debilidad atrofia muscular (predominantemente distal, hiporreflexia y pie cavo), con una prevalencia estimada de 40 cada 100.000 y se ha vinculado a más de 130 genes². Existen varias clasificaciones de CMT. Una de las clasificaciones más conocidas divide la CMT en CMT desmielinizante autosómica dominante (CMT1), CMT axonal (CMT2), CMT desmielinizante autosómica recesiva (CMT4), CMT intermedia y CMT ligada al cromosoma X (CMTX). CMT1 es el subti-

po más frecuente correspondiendo al 41% del total de CMT, y asociado mayormente a duplicaciones de *PMP22*. Por otro lado, varios genes se han implicado en CMT4, incluido *FIG4*, que está asociado con CMT tipo 4J y cuya frecuencia es menor al 0.5% de los casos de CMT (CMT4J)^{2,4-8}.

La ataxia espinocerebelosa (SCA) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por ataxia cerebelosa y pérdida neuronal en la médula espinal. Los subtipos de SCA están numerados según el orden en que se describieron. Clínicamente, los SCA se caracterizan por falta de coordinación y disartria. La prevalencia de SCA es de 3/100.000, con variaciones regionales⁹. El SCAR20 es un SCA autosómico recesivo poco común, caracterizado por ataxia, dismorfia y déficit intelectual¹⁰⁻¹⁴.

En este reporte comunicamos el caso de una niña nacida de padres consanguíneos sanos, con neuropatía desmielinizante y afectación del sistema nervioso central. La secuenciación completa del exoma (SEC) permitió el diagnóstico dual de CMT4J y SCAR20, ambos con herencia autosómica recesiva. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la madre del paciente, de acuerdo con las normas institucionales.

El objetivo es describir el diagnóstico dual de la enfermedad de CMT4J y el SCAR20, lo que no se ha informado previamente en la literatura internacional.

Caso Clínico

La paciente, actualmente una niña de 6 años, es hija de padres consanguíneos, primos hermanos, provenientes de la ciudad de Santiago de Chile. El embarazo fue controlado y no tuvo alteraciones ecográficas. La paciente nació a término sin complicaciones, pesando 3,8 kg y midiendo 49 cm de longitud. No se registraron la circunferencia de la cabeza ni las puntuaciones de Apgar. Tampoco se realizó estudio de emisiones otoacústicas al nacer.

En los dos primeros años de vida la paciente fue controlada en otro centro hospitalario por trastorno de deglución, con buen incremento ponderal. Presentó tres episodios de neumonía por aspiración asociados al trastorno de la deglución. Requirió hospitalización para oxigenoterapia, pero no se utilizó ventilación mecánica. Durante este tiempo evolucionó con retraso global de su desarrollo psicomotor, síndrome hipotónico, desarrolló daño pulmonar crónico y dependencia de oxígeno. Se realizó gastrostomía mediante técnica de Nissen. En su última hospitalización por neumonía al año 9 meses de edad, se derivó a evaluación en Neurología y Genética en el centro hospitalario donde se controlaba en ese momento. Se realizó un electroencefalograma que fue normal, pero

no contaba con estudios de neuroimágenes ni genéticos en ese momento.

A partir de los 2 años de edad se iniciaron los controles en nuestro policlínico de enfermedades neuromusculares por hipotonía y retraso en el desarrollo psicomotor global. El examen inicial reveló que la paciente podía fijar la mirada pero no reaccionaba a los sonidos. En el examen motor destaca hipotonía global, de predominio distal y axial, con fuerza de M4+/5 proximal y M4/5 distal en las cuatro extremidades según la escala del Medical Research Council. No tenía control cefálico y tenía arreflexia generalizada. Las pruebas de audición revelaron pérdida auditiva sensorio neural bilateral severa a los 2 años de edad, la que se mantuvo en el mismo rango en un control a los 4 años de edad. Se indicaron audífonos, los que usó en forma poco constante, por lo que no fue posible objetivar su efectividad. La paciente evolucionó con hipotonía e hiporreflexia persistentes y se observaron movimientos coreoatetoides durante el seguimiento (figura 1).

Se realizaron hemograma, amonemia, ácido láctico en sangre, pruebas hepáticas, función renales y creatinina quinasa total, que resultaron normales. Se realizó estudio electrofisiológico periférico a la edad de 2 años, que reveló signos de polineuropatía desmielinizante hereditaria. La resonancia magnética cerebral reveló tenue alteración de la señal de la sustancia blanca periventricular y profunda frontoparietal bilateral en T2/FLAIR, de aspecto inespecífico, y fenómenos atróficos en el aspecto superior de ambos hemisferios cerebelosos y vermis, con mayor amplitud del espacio interfoliar (figura 2). Por estos hallazgos inicialmente se sospechó una enfermedad de sustancia blanca con afectación desmielinizante central y periférica. Las pruebas electrofisiológicas se repitieron a los 4 años de edad, confirmando estos hallazgos y observando que se mantenían estables en comparación a la evaluación previa.

Dado el fenotipo clínico, que incluye discapacidad intelectual, polineuropatía, pérdida auditiva neurosensorial y coreoatetosis, se sospechó inicialmente una unidad diagnóstica que se manifestara con un compromiso del sistema nervioso central y periférico, con la participación de los genes *FITM2*, *AP1S1* y *AP1B1*. Estos genes no estaban cubiertos por los paneles genéticos comerciales disponibles en nuestra institución, por lo que se solicitó una secuenciación completa del exoma (SEC), con foco en los genes antes mencionados (laboratorio CENTOGENE). El estudio genético y su correlación con el fenotipo demostraron que la paciente era portadora de una patología dual. Los genes inicialmente considerados al plantear una unidad diagnóstica no mostraron variantes patogénicas en la SEC. En cambio, dos genes que sí presentaron variantes eran concordantes con el fenotipo observado. La SEC detectó la variante patogénica en homocig-

sis en *FIG4* (NM_014845.6:c.122T>C, p.(Ile41Thr)) y la variante probablemente patogénica en *SNX14* (NM_153816.6:c.2379C>G, p.(Tyr793*)). Es importante destacar que aunque los genes *FITM2*, *APIS1* y *APIB1* comparten similitudes con el cuadro clínico de nuestra paciente, todos ellos se asocian a compromiso cutáneo (ictiosis o piel seca), ausente en este caso. *FITM2* se relaciona además con enteropatía crónica, diarrea y malabsorción, mientras que *APIB1* se asocia a queratitis, manifestaciones que tampoco estaban presentes. Asimismo, las dismorfias observadas en nuestra paciente no se han descrito en relación con ninguno de estos tres genes. Finalmente, la ataxia, que no fue evidente en los primeros años debido a la imposibilidad de alcanzar la sedestación, tampoco forma parte del espectro clínico de *FITM2*, *APIS1* o *APIB1*.

La variante *FIG4*:p.Ile41Thr, es bien conocida, ha sido reportada como patogénica según los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics¹⁵ basándose en que ha sido identificada en diferentes pacientes, tanto en heterocigosidad compuesta como en homocigosidad, co-segregándose con el fenotipo CMT4J (PM3_vs)⁶. Está presente en baja frecuencia en la población sin homocigotos reportados (gnomAD: 0,0010) (PM2_p), estudios funcionales muestran que se trata de un alelo hipomórfico⁸ (PS3_p), y la puntuación REVEL agregada (0,855) predice un efecto nocivo (PP3_m)¹⁵. En sólo dos pacientes esta variante se encontraba en homocigosidad. En ellos también se observó una polineuropatía desmielinizante progresiva, pero de inicio entre los 9 y 11 años, con preservación de la marcha, y sin compromiso cognitivo^{4,16}. En uno de ellos también se observó compromiso de sustancia blanca cerebral en T2/FLAIR¹⁶.

La variante *SNX14*:p.(Tyr793*) está clasificada como probablemente patogénica. Los criterios que contribuyen al veredicto de esta clasificación incluyen que se trata de una variante nula en un gen, cuya pérdida de función es un mecanismo conocido de enfermedad (PVS1_vs), y tiene una frecuencia muy baja en la población, sin homocigotos reportados (gnomAD: 0.000004) (PM2_p).

El primer gen está relacionado con CMT4J con herencia autosómica recesiva, mientras que el segundo está relacionado con el diagnóstico de SCAR20, también autosómico recesivo. Estos diagnósticos son consistentes con la presentación clínica de este paciente. Como ambos genes están ubicados en el brazo largo del cromosoma 6: (*SNX14* [6q14.3] y *FIG4* [6q21]), se evaluaron los datos de la SEC para determinar la posibilidad de que el paciente heredara un segmento genético grande con ausencia de heterocigosidad (ADH) de ambos padres consanguíneos. Los datos de la SEC mostraron una o varias regiones de homocigosidad en el cromosoma 6, pero fue difícil determinar

con precisión si se trataba de una única región homocigota o de regiones más pequeñas con interrupciones. Por lo tanto, se solicitó un microarray cromosómico (CMA), que demostró varios bloques de ADH compatibles con los antecedentes de consanguinidad.

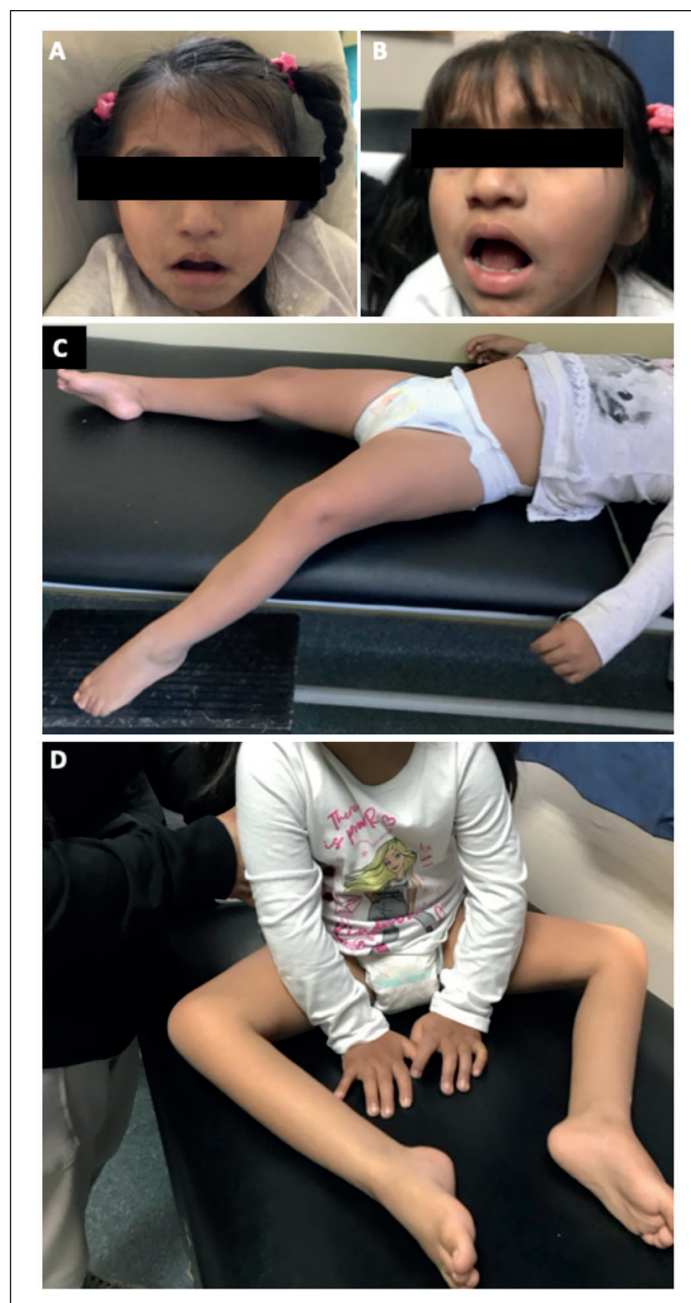


Figura 1. Paciente con CMT4J y SCA20. **A.** A los 5 años de edad: dismorfias faciales leves, incluyendo cejas laterales anchas, telecantho, epicanto, punta nasal gruesa y labios gruesos con boca entreabierta en forma de tienda. **B.** A los 7 años de edad: se muestra la evolución de las dismorfias ya descritas, presentando una apariencia más tosca. **C.** A los 5 años de edad: caída bilateral de los pies, pie cavo y atrofia muscular distal. **D.** A los 7 años de edad: la paciente alcanza sedestación independiente, su máximo logro motor hasta la fecha. CMT4J: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4J; SCA20: ataxia espinocerebelosa tipo 20.

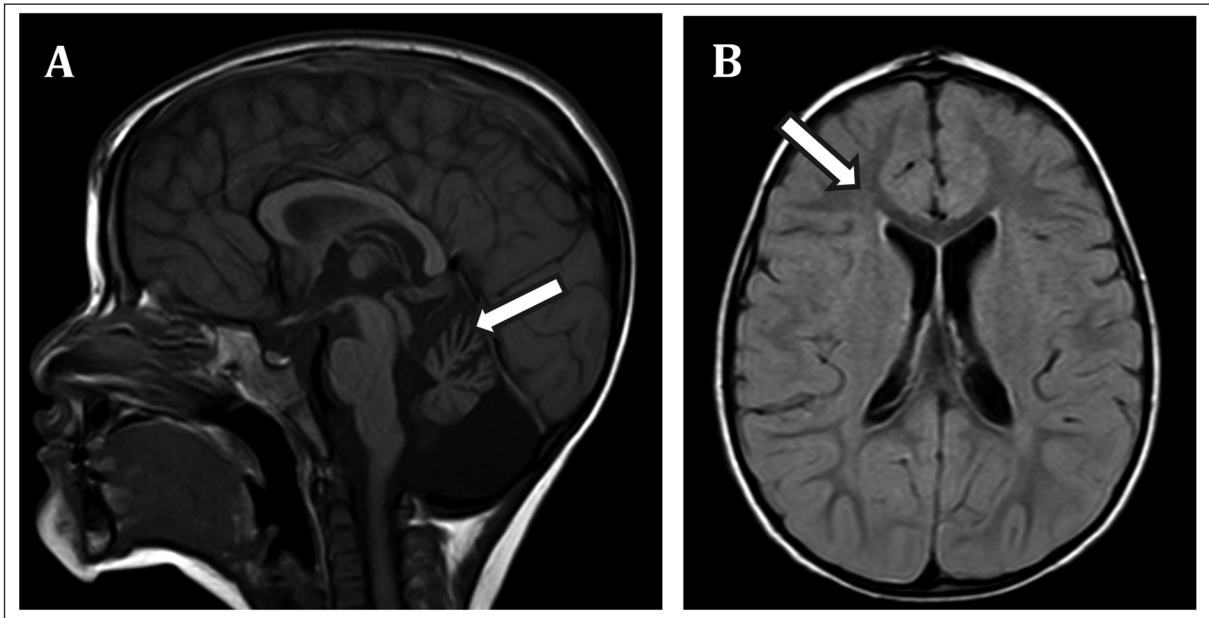


Figura 2. Resonancia magnética cerebral que muestra atrofia del aspecto superior de ambos hemisferios cerebelosos y del vermis, con discreta ampliación de los espacios interfoliareos en corte sagital de secuencia T1 (A). Leve alteración de la señal de la sustancia blanca periventricular y profunda frontoparietal bilateral en corte axial de secuencias T2/FLAIR, de carácter inespecífico (B).

En particular, el segmento más grande (47,1 Mb) se ubicó en el cromosoma 6q12q22.1 (arr[GRCh37] 6q12q22.1(67749352_114838326)x2 hmz), que incluye *FIG4* y *SNX14*.

La paciente ha ido adquiriendo nuevos hitos en el área motora del desarrollo psicomotor. Presenta discapacidad intelectual profunda en la actualidad, está en un programa de rehabilitación multidisciplinaria en un centro especializado, asiste a la escuela con apoyo de educación diferencial y es usuaria de audífonos. Durante la evolución se identificaron dismorfias que no fueron evidentes al inicio del cuadro clínico, como cejas laterales anchas, telecanto, epicanto, punta nasal gruesa y labios gruesos con boca entreabierta en forma de tienda, desde los 5 años de edad. Posteriormente la apariencia de la paciente se ha vuelto más tosca. Ella no emite ninguna palabra con intención, sólo logra una comunicación mínima mediante lenguaje de señas y comprende algunas instrucciones sencillas.

La paciente logró sedestación independiente a los 4 años, y bipedesta con uso de órtesis a los 6 años, aún no tiene patrón de marcha, y se desplaza en silla de ruedas. La ataxia se manifestó por retraso e inestabilidad de la sedestación, ausencia de bipedestación independiente y de marcha. La debilidad asociada a la neuropatía pudo haber contribuido en menor grado al retraso motor observado. Si bien existen escalas como la Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) y la International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) que permiten cuantificar el grado

de ataxia, no fueron aplicadas en esta paciente ya que resulta difícil utilizarlas en pacientes no verbales o no ambulantes, ya que requieren cierto grado de cooperación y comprensión de instrucciones. Por otro lado, las distonías son muy leves, por lo que no ha sido necesario el uso de fármacos antidistónicos. La paciente es dependiente en actividades de la vida diaria como alimentación, vestuario e higiene personal. No se ha repetido el estudio mediante resonancia, ya que es una paciente que requiere sedación y clínicamente no se ha observado un deterioro neurológico.

La información de fenotipo y genotipo del paciente se cargó en LOVD. (<https://databases.lovd.nl/shared/individuals/00441138>).

Discusión

Reportamos el caso de una paciente con diagnóstico dual de dos enfermedades raras, CMT4J y SCAR20. Hasta donde sabemos, este es el primer caso reportado de coexistencia de estas enfermedades en un paciente. Se han informado anteriormente casos de diagnóstico dual de enfermedades neuromusculares concurrentes con otra enfermedad. Algunos ejemplos incluyen CMT1A en combinación con otras enfermedades, como la enfermedad de Kennedy, la distrofia facioescapulohumeral y la miotonía congénita¹⁷.

CMT4J es una neuropatía desmielinizante hereditaria autosómica recesiva poco común¹⁸⁻²¹ con apro-

ximadamente 50 casos reportados. El primer reporte describió sólo afectación periférica⁵. Posteriormente se han descrito numerosos casos con afectación central^{16,22-24}, incluyendo alteraciones en la sustancia blanca (40%), discapacidad intelectual (38%), atrofia cerebelosa (28%), parkinsonismo (19%), distonía (6%) y pérdida auditiva neural sensorial (6%) (tabla 1). Todos estos signos, excepto parkinsonismo, fueron detectados en nuestra paciente. Sin embargo, también tenía un marcado retraso en el lenguaje y dismorfia facial, que no se han informado en CMT4J. Se especula que los pacientes con CMT4J y afectación del sistema nervioso central tienen una segunda variante patogénica en otro gen, al igual que nuestro paciente. Sin embargo, a nuestro conocimiento el caso aquí reportado

es el primero en el que se identifica la asociación de CMT4J con una segunda enfermedad genética. Las alteraciones descritas previamente en sustancia blanca son diversas, incluyendo hiperintensidad periventricular en T2/FLAIR, como en la paciente aquí descrita¹⁸, y en otras localizaciones (ganglios de la base, tronco encéfalo y médula espinal)¹⁶. Se ha descrito un grado de hipomielinización cerebral también variable, desde severa, a leve²³.

Las distonías de la paciente comprometían las extremidades, al igual que lo descrito en un caso de la literatura en pacientes con CMT4J²⁴. En otros casos se ha descrito distonía focal de cara y cuello¹⁸. La ausencia de marcha es poco frecuente en pacientes con CMT4J, pero se han descrito casos en los que el ini-

Tabla 1. Caracterización de 47 casos de CMT4J reportados

N, Origen (ref)	Inicio NP años	NP desmielinizante %	Déficit cognitivo %	Parkinsonismo %	Distonía %	RM cerebro	Hipoacusia sensorial neural %	Signos visuales	Ambulante %
5, Alemania, Turquía ¹⁸	30	100	60	60	20	Atrofia cerebral y cerebelosa, CSB	60	Atrofia óptica, cataratas	100
1, España ¹⁹	14	100	0	100	0	Normal	0	0	100
2, EEUU ²⁰	12	100	50	100	0	Atrofia cerebral	0	0	100
11, EEUU ⁴	12	100	18	0	0	CSB	0	0	100
1, EEUU ¹⁶	11	100	no	0	0	CSB	0	Neuritis óptica	100
5, EEUU ^{5,6}	11	100	0	0	0	Normal	0	no	100
1, Canadá, Montreal ²²	12	100	0	0	0	SD	0	no	100
7, EEUU, Asia ²³	0,5	100	100	0	14	Atrofia cerebelosa, CSB, ventriculomegalia	0	Estrabismo, maculopatía, atrofia óptica y retinal	72
3, Pakistán ²⁴	0,5	100	100	0	67	CSB, DOH, hiperintensities, atrofia cerebelosa	0	No	0
2, Islas Británicas ²¹	11	100	0	0	0	SD	0	No	100
1, Grecia ⁸	50	100	No	Si	No	Normal	No	Anisocoria estrabismo, diplopia	100
8, Australia ⁷	28	100	25	38	0	Atrofia cerebral y cerebelosa	0		100
Promedio	13,5								
Nº		40	18	9	3	19	3	10	40
Porcentaje		100%	38%	19%	6%	76%	6%	21%	85%

N, número; Ref, referencia; NP, neuropatía; RM, resonancia magnética; CSB, cambios en sustancia blanca; SD, sin dato; degeneración olivar hipertrófica, DOH.

cio de la sintomatología fue en los primeros dos años de vida y que no adquirieron la marcha, en los que la variante c.506A>C, p.Tyr169Ser se encontraba en homocigosis²⁴.

SCAR20 es otra enfermedad rara, con aproximadamente 35 casos reportados²⁵. En promedio, se presenta a los 2,5 años de edad y se caracteriza por un rostro dismórfico con rasgos toscos (100%), discapacidad intelectual (94%), atrofia cerebelosa (94%), ausencia de lenguaje (68%), ataxia (82 %), ausencia de marcha (44%) y pérdida auditiva neurosensorial (34%) (tabla 2). En la paciente aquí descrita, las dismorfias son similares a las reportadas en otros pacientes con SCAR20. Como se señala en la tabla 2, la ausencia de lenguaje es frecuente en SCAR20 por lo que puede ser atribuida sólo a esa patología, aunque la hipoacusia podría haber contribuido también en alguna medida. La ausencia de marcha es también frecuente en pacientes con SCAR20, que cursa con una importante ataxia, por lo que en nuestra paciente la no deambulación parece ser una manifestación de la ataxia, más que de un CMT4J en la que la marcha suele mantenerse.

La edad de presentación de CMT4J es amplia, desde recién nacidos⁴ hasta los 66 años de edad¹⁸. En 16/47 casos reportados, el inicio ocurrió durante los 2 años de vida. Sin embargo, la variante de la paciente ha sido reportada en homocigosis en sólo dos casos previamente, con un fenotipo más leve^{4,16}. Es posible plantear que el fenotipo con presentación más precoz observado en nuestra paciente se explique por la asociación con SCAR20.

Las dismorfias descritas, la ausencia de lenguaje verbal y de deambulación independiente, que son características de SCAR20 combinadas con las de CMT4J, explican perfectamente el fenotipo complejo de nuestra paciente, que presenta un fenotipo combinado.

La SEC permitió identificar dos enfermedades poco frecuentes con un fenotipo combinado. Una ventaja conocida de la SEC y la secuenciación del genoma (SGC) es la evaluación imparcial de los genes realizada durante estos análisis. Dada la rareza de ambas enfermedades, SEC identificó ambas afecciones de manera precisa, rápida y rentable, lo que resultó en ajustes en el manejo del apoyo personalizado al paciente. Los diagnósticos duales se han reportado consistentemente desde que la SEC/SGC pasaron a formar parte de la oferta de diagnóstico genético, en 1-2% de los pacientes evaluados²⁶. Como era de esperar, la tasa de diagnósticos duales es mayor en familias consanguíneas para las cuales existe una mayor probabilidad de dos o más enfermedades recesivas, como lo presentó el paciente en este reporte.

El seguimiento longitudinal es fundamental en pacientes con enfermedades neuromusculares, ya que permite identificar claves fenotípicas útiles para la búsqueda de un diagnóstico etiológico específico y para la correlación fenotipo-genotipo. Además, la evaluación sistemática favorece la implementación de intervenciones terapéuticas más personalizadas y contribuye a generar evidencia clínica y científica relevante.

Tabla 2. Caracterización de 35 casos de SCAR20 reportados

N, Origen (ref)	Edad de inicio Años	Epilepsia %	Déficit cognitivo %	Habla ausente %	RM de cerebro	Hipoacusia sensorio neural %	Ambulante %	Ataxia
1, India ¹²	0	100	100	100	Atrofia cerebelosa	0	100	100
1, India ¹⁴	12	0	100	100	Atrofia cerebelosa	0	100	100
1, Portugal ¹³	0,2	50	100	100	Atrofia cerebelosa	50	0	SD
7, Portugal, Turquía ¹⁰	12	0	100	85	Atrofia cerebelosa, puente adelgazado	71	57	57
22, EAU, Egipto, Yemen, Pakistán, Turquía ¹¹	2,2	36	100	64	Atrofia cerebelosa y cerebral, cambios en sustancia blanca	22	73	100
2, Oman ²⁵	1,6	0	100	0	Atrofia cerebelosa, cambios en sustancia blanca	50	50	50
Promedio	4,3							
N		10	35	24	34	12	18	29
Porcentaje		28%	94%	68%	94%	34%	56%	82%

N, número; Ref, referencia; RM, resonancia magnética; SD, sin dato; EAU, Emiratos Árabes Unidos.

Este caso ilustra la importancia de realizar una caracterización clínica exhaustiva antes de solicitar un estudio exómico, ya que ello permite definir con precisión los términos HPO (Human Phenotype Ontology). Una descripción fenotípica adecuada optimiza la correlación genotipo-fenotipo y mejora el rendimiento diagnóstico del análisis genético.

Conclusiones

En casos con fenotipos complejos, es necesaria una descripción detallada de los signos clínicos para guiar la interpretación de la SEC/SGC. Este caso con diagnóstico dual CMT4J y SCAR20, resaltan la importancia de considerar SEC/SGC como una prueba de primera línea en pacientes con fenotipos complejos, altamente heterogéneos y/o atípicos, especialmente si los padres son consanguíneos, ya que existe la posibilidad de que más de un gen pueda explicar la presentación clínica del paciente.

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: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflictos de intereses

Javier Martini, Tania Otero Rodriguez y Aida Bertoli-Avella son empleados de CENTOGENE GmbH (Rosstock, Alemania).

Referencias

- Lal D, Neubauer BA, Toliat MR, et al. Increased Probability of Co-Occurrence of Two Rare Diseases in Consanguineous Families and Resolution of a Complex Phenotype by Next Generation Sequencing. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1):e0146040. doi: 10.1371/journal.pone.0146040. PMID: 26789268; PMCID: PMC4720433.
- Record CJ, Pipis M, Skorupinska M, et al. Whole genome sequencing increases the diagnostic rate in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2024 Sep 3;147(9):3144-56. doi: 10.1093/brain/awae064. PMID: 38481354; PMCID: PMC11370804.
- Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat JM. Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey. *Neurology*. 2018 Mar 6;90(10):e870-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000005074. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29429969.
- Hu B, McCollum M, Ravi V, et al. Myelin abnormality in Charcot-Marie-Tooth type 4J recapitulates features of acquired demyelination. *Ann Neurol*. 2018 Apr;83(4):756-70. doi: 10.1002/ana.25198. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29518270; PMCID: PMC5912982.
- Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature*. 2007 Jul 5;448(7149):68-72. doi: 10.1038/nature05876. Epub 2007 Jun 17. PMID: 17572665; PMCID: PMC2271033.
- Zhang X, Chow CY, Sahenk Z, Shy ME, Meisler MH, Li J. Mutation of FIG4 causes a rapidly progressive, asymmetric neuronal degeneration. *Brain*. 2008 Aug;131(Pt 8):1990-2001. doi: 10.1093/brain/awn114. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556664; PMCID: PMC2724900.
- Nicholson G, Lenk GM, Reddel SW, et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P phosphatase FIG4. *Brain*. 2011 Jul;134(Pt 7):1959-71. doi: 10.1093/brain/awr148. PMID: 21705420; PMCID: PMC3122378.
- Michaelidou K, Tsvierdis I, Erimaki S, et al. Whole exome sequencing establishes diagnosis of Charcot-Marie-Tooth 4J, 1C, and X1 subtypes. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Apr;8(4):e1141. doi: 10.1002/mgg3.1141. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022442; PMCID: PMC7196464.
- Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 2019 Feb;266(2):533-44. doi: 10.1007/s00415-018-9076-4. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284037; PMCID: PMC6373366.
- Thomas AC, Williams H, Setó-Salvia N, et al. Mutations in SNX14 cause a distinctive autosomal-recessive cerebellar ataxia and intellectual disability syndrome. *Am J Hum Genet*. 2014 Nov 6;95(5):611-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.10.007. Epub 2014 Nov 6. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2015 Jun 4;96(6):1008-9. PMID: 25439728; PMCID: PMC4225633.
- Akizu N, Cantagrel V, Zaki MS, et al. Biallelic mutations in SNX14 cause a syndromic form of cerebellar atrophy and lysosome-autophagosome dysfunction. *Nat Genet*. 2015 May;47(5):528-34. doi: 10.1038/ng.3256. Epub 2015 Apr 6. PMID: 25848753; PMCID: PMC4414867.
- Sait H, Moirangthem A, Agrawal V, Phadke SR. Autosomal recessive spinocerebellar ataxia-20 due to a novel SNX14 variant in an Indian girl. *Am J Med Genet A*. 2022 Jun;188(6):1909-14. doi: 10.1002/ajmg.a.62701. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35195341.
- Maia N, Soares G, Silva C, et al. Two Compound Heterozygous Variants in SNX14 Cause Stereotypies and Dystonia in Autosomal Recessive Spinocerebellar Ataxia 20. *Front Genet*. 2020 Sep 24;11:1038. doi: 10.3389/fgene.2020.01038. PMID: 33193593; PMCID: PMC7543990.
- Shukla A, Upadhyai P, Shah J, Neethukrishna K, Bielas S, Girisha KM. Autosomal recessive spinocerebellar ataxia 20: Report of a new patient and review of literature. *Eur J Med Genet*. 2017 Feb;60(2):118-23. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.11.006. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913285; PMCID: PMC5241222.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance

- Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
16. Lewis HS, Willis E, Veerapandiyan A. Charcot-Marie-Tooth Disease Type 4J and Multiple Sclerosis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2019 Dec;21(2):117-8. doi: 10.1097/CND.0000000000000258. PMID: 31743256.
 17. Ardisson A, Brugnani R, Gandioli C, et al. Double-trouble in pediatric neurology: myotonia congenita combined with charcot-marie-tooth disease type 1a. *Muscle Nerve.* 2014 Jul;50(1):145-7. doi: 10.1002/mus.24205. Epub 2014 May 5. PMID: 24515601.
 18. Zimmermann M, Schuster S, Boesch S, et al. FIG4 mutations leading to parkinsonism and a phenotypical continuum between CMT4J and Yunis Varón syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 May;74:6-11. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.03.021. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32268254.
 19. Posada IJ, Domínguez-González C. CMT4J, parkinsonism and a new FIG4 mutation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Dec;81:82-3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.011. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33096303.
 20. Orengo JP, Khemani P, Day JW, Li J, Siskind CE. Charcot Marie Tooth disease type 4J with complex central nervous system features. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Jan 22;5(2):222-5. doi: 10.1002/acn3.525. PMID: 29468183; PMCID: PMC5817837.
 21. Menezes MP, Waddell L, Lenk GM, et al. Whole exome sequencing identifies three recessive FIG4 mutations in an apparently dominant pedigree with Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord.* 2014 Aug;24(8):666-70. doi: 10.1016/j.nmd.2014.04.010. Epub 2014 May 4. PMID: 24878229; PMCID: PMC4096049.
 22. Gentil BJ, O'Ferrall E, Chalk C, Santana LF, Durham HD, Massie R. A New Mutation in FIG4 Causes a Severe Form of CMT4J Involving TRPV4 in the Pathogenic Cascade. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017 Sep 1;76(9):789-99. doi: 10.1093/jnen/nlx062. PMID: 28859335; PMCID: PMC6251583.
 23. Lenk GM, Berry IR, Stutterd CA, et al; Broad Center for Mendelian Genomics; White SM, Christodoulou J, Skibina O, Ruddle J, Tan TY, Leventer RJ, Livingston JH, Meisler MH. Cerebral hypomyelination associated with biallelic variants of FIG4. *Hum Mutat.* 2019 May;40(5):619-30. doi: 10.1002/humu.23720. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30740813; PMCID: PMC6467804.
 24. Wright GC, Brown R, Grayton H, et al. Clinical and radiological characterization of novel FIG4-related combined system disease with neuropathy. *Clin Genet.* 2020 Aug;98(2):147-54. doi: 10.1111/cge.13771. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32385905.
 25. Al-Hashmi N, Mohammed M, Al-Kathir S, Al-Yarubi N, Scott P. Exome Sequencing Identifies a Novel Sorting Nexin 14 Gene Mutation Causing Cerebellar Atrophy and Intellectual Disability. *Case Rep Genet.* 2018 Oct 24;2018:6737938. doi: 10.1155/2018/6737938. PMID: 30473892; PMCID: PMC6220403.
 26. Bertoli-Avella AM, Beetz C, Ameziane N, et al. Successful application of genome sequencing in a diagnostic setting: 1007 index cases from a clinically heterogeneous cohort. *Eur J Hum Genet.* 2021 Jan;29(1):141-53. doi: 10.1038/s41431-020-00713-9. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32860008; PMCID: PMC7852664.