

Introducción a la neurogenética: cuándo indicar, qué solicitar y cómo interpretar

Introduction to neurogenetics: when to order, what to order, and how to interpret

Alba Navarro-Romero* y Manuel Solís-Moruno

Departamento de Neurología, Healthincode, Valencia, España

Resumen

Esta revisión aborda las indicaciones clínicas para la solicitud de estudios genéticos en los principales grupos de trastornos neurológicos de base genética atendidos en la práctica clínica, así como los fundamentos para la interpretación de los distintos tipos de resultados y variantes genéticas. Asimismo, ofrece una visión general de las metodologías actualmente disponibles, junto con sus ventajas, limitaciones y aplicaciones en los diferentes contextos clínicos.

Palabras clave: Neurogenética. Enfermedades monogénicas. Diagnóstico genético. Secuenciación de nueva generación.

Abstract

This review addresses the clinical indications for genetic testing in the main groups of genetically based neurological disorders encountered in clinical practice, as well as the principles for interpreting the different types of genetic results and variants. It also provides an overview of currently available methodologies, together with their advantages, limitations, and applications in different clinical contexts.

Keywords: Neurogenetics. Monogenic diseases. Genetic diagnosis. Next-generation sequencing.

*Correspondencia:

Alba Navarro-Romero

E-mail: alba.navarro@healthincode.com

1577-8843 / © 2026. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-05-2026

Fecha de aceptación: 20-05-2026

DOI: 10.24875/KRANION.M26000132

Disponible en internet: 14-07-2026

Kranion. 2026;21(2):68-82

www.kranion.es

Introducción

Las causas de los trastornos neurológicos son diversas e incluyen infecciones, traumas, factores ambientales, factores inmunitarios, etc. Adicionalmente, en los últimos años, la evidencia ha puesto de manifiesto la importante contribución de los factores genéticos en el desarrollo y progresión de numerosas enfermedades neurológicas.

En función de la contribución de la genética en el desarrollo de una enfermedad, podemos clasificar las enfermedades en complejas y monogénicas¹. La mayoría de las enfermedades comunes son complejas y su causa es multifactorial, es decir, su desarrollo es dependiente de la interacción de múltiples factores tanto genéticos como ambientales y de estilo de vida. En las enfermedades monogénicas, también conocidas como mendelianas por seguir los patrones de herencia descritos por Mendel, variantes genéticas en un solo gen son suficientes para causar enfermedad. No obstante, entre las formas complejas y monogénicas existe en realidad un espectro continuo de contribución genética (Fig. 1).

En algunas enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, la mayoría de los casos presentan un origen multifactorial, mientras que un pequeño porcentaje de pacientes presenta formas mendelianas asociadas a variantes patogénicas en genes específicos.

Actualmente, en la práctica clínica, los estudios genéticos se dirigen principalmente a las formas monogénicas de enfermedad. En este contexto, identificar la causa genética tiene utilidad clínica a varios niveles: permite establecer o confirmar el diagnóstico, proporcionar un asesoramiento genético y reproductivo más preciso al paciente y a sus familiares, mejorar la estimación del pronóstico, orientar el seguimiento clínico e incluso evita la realización exploraciones o procedimientos innecesarios. Asimismo, en determinados casos, la identificación de la alteración genética puede guiar o determinar el tratamiento del paciente. Cabe destacar que, en los últimos años, el número de terapias dirigidas frente a la causa molecular ha aumentado de forma notable; en estos casos, la identificación de la variante genética resulta esencial².

En el marco de la etiología multifactorial se han identificado numerosas variantes de susceptibilidad o factores de riesgo, principalmente mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*). Entre las herramientas

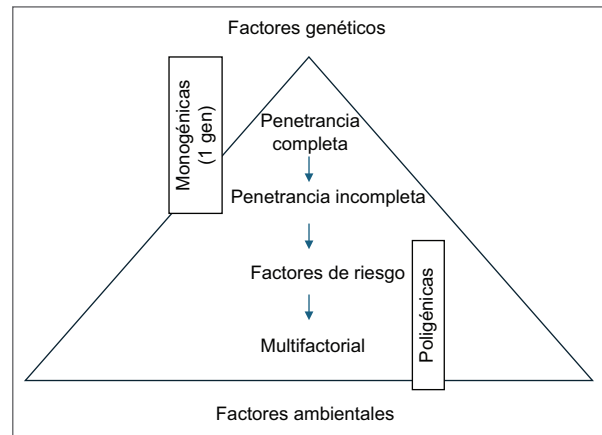


Figura 1. En el primer nivel tenemos las formas monogénicas de enfermedad con penetrancia completa, en las que, de modo general, un individuo que presente una variante patogénica en un gen (o dos variantes patogénicas en el caso de herencia recesiva) va a desarrollar la enfermedad. En el segundo nivel tendríamos las formas monogénicas con penetrancia incompleta, en las que solo algunos de los individuos que presentan la variante van a desarrollar enfermedad; la expresión clínica depende de otros factores modificadores. En el siguiente nivel tendríamos los factores de riesgo, que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad de forma significativa, aunque no son suficientes por sí solos para causarla. En el extremo final tendríamos la causa multifactorial, en la que el desarrollo de la enfermedad depende de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, en este escenario ningún factor es determinante por sí solo.

emergentes para integrar el efecto conjunto de estas variantes destacan las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS, *polygenic risk score*). Estas combinan el efecto acumulativo de numerosas variantes genéticas comunes para estimar la predisposición genética individual a desarrollar una determinada enfermedad o rasgo. El cálculo del PRS se basa en la suma ponderada de los alelos de riesgo presentes en un individuo, donde el peso de cada variante se ha otorgado en base al tamaño de su efecto estimado en estudios previos de GWAS³. Aunque su implementación en el campo de la neurología todavía es limitada, en otros campos se utilizan algoritmos que integran los PRS en combinación con factores no genéticos (p. ej., sexo, edad, estilo de vida, etc.) que permiten estratificar a los individuos según su riesgo genético demostrando su potencial como herramienta complementaria en estrategias de prevención, cribado o manejo personalizado^{4,5}.

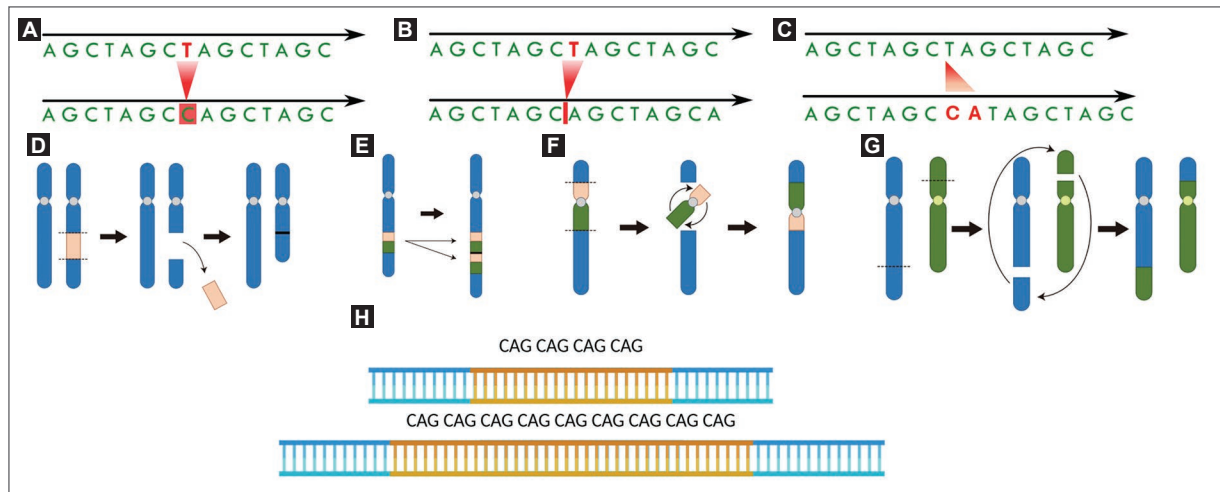


Figura 2. Clasificación esquemática de las variantes genéticas según su tamaño y naturaleza (*imágenes adaptadas de Bioicons [DOI: 10.5281/zenodo.11068293] y BioRender*). Panel superior: variantes de secuencia (≤ 50 pb). **A:** variantes de nucleótido único (SNV). **B:** deleciones tipo indel. **C:** inserciones tipo indel. Panel medio: variantes estructurales (> 50 pb). Deleciones (**D**), duplicaciones (**E**), traslocaciones (**F**) e inversiones (**G**). Panel inferior: expansiones de repeticiones en tándem (**H**).

Tipos estudios genéticos

Los estudios genéticos pueden clasificarse según el tipo de variantes que permiten detectar y la extensión del análisis realizado.

La secuenciación Sanger permite identificar variantes de secuencia, como las de nucleótido único (SNV, *single nucleotide variants*) y pequeñas inserciones y deleciones (indels, contracción de «inserción o deleción») (Fig. 2) en regiones de interés de hasta aproximadamente 1.000 pares de bases (pb). Con el desarrollo de las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS, *next generation sequencing*), que permiten secuenciar millones de fragmentos de ADN de forma masiva y en paralelo, ha sido posible ampliar el alcance del análisis genético desde la secuenciación de unos pocos genes hasta la del genoma completo. En la actualidad, la secuenciación Sanger ha sido en gran medida reemplazada por las tecnologías NGS, y su uso se limita principalmente a los estudios de segregación familiar o a la confirmación de variantes en regiones técnicamente complejas.

En el ámbito de las tecnologías de NGS, en función del alcance de la secuenciación pueden distinguirse principalmente tres estrategias: secuenciación por librería o dirigida, secuenciación del exoma completo (WES, *whole exome sequencing*) y secuenciación del genoma completo (WGS, *whole genome sequencing*). En el caso de las librerías, se realiza un enriquecimiento

específico para capturar regiones de interés del genoma, generalmente un conjunto de genes asociados a un determinado grupo de afecciones. Por su parte, el WES permite secuenciar las regiones codificantes del genoma, que representan aproximadamente el 2% de este y que se estima que contienen el 85% de las variantes causantes de enfermedad conocidas⁶. Finalmente, el WGS permite secuenciar la totalidad del genoma, incluidas las regiones no codificantes, como las regiones intrónicas, promotoras y reguladoras.

El análisis de los datos de secuenciación, obtenidos mediante librería, WES o WGS, puede restringirse a un conjunto de genes de interés mediante el uso de paneles virtuales, lo que permite orientar el estudio hacia genes relacionados con la sospecha clínica del paciente, focalizar el análisis y reducir la identificación de hallazgos incidentales. En fenotipos complejos o con elevada heterogeneidad genética puede plantearse un abordaje más amplio orientado por fenotipo. En este tipo de análisis es habitual el uso de códigos HPO (*human phenotype ontology*), que proporcionan una ontología estructurada de fenotipos clínicamente relevantes, actualmente con más de 18.000 términos descritos, y permiten priorizar el análisis de variantes en genes previamente asociados con el perfil fenotípico del paciente⁷. También puede realizarse el análisis de varios miembros de la familia en paralelo, lo que facilita la priorización de variantes en función de su patrón de herencia. El diseño más utilizado es el

análisis en trío mediante WES o WGS, en el que se estudia el caso índice junto con sus progenitores, habitualmente asintomáticos, lo que permite identificar variantes *ex novo* y variantes heredadas compatibles con un modelo de herencia recesiva. Se ha demostrado un incremento del rendimiento diagnóstico mediante esta aproximación, particularmente en trastornos del neurodesarrollo⁸.

Las variantes estructurales (SV, *structural variants*) comprenden alteraciones genómicas de mayor tamaño que incluyen las variantes en el número de copias (CNV, *copy number variants*), caracterizadas por ganancias (duplicaciones) o pérdidas (deleciones) de material genético, así como las inversiones, las translocaciones o los reordenamientos complejos (Fig. 2). Los algoritmos bioinformáticos aplicados en el WES generalmente permiten la detección de CNV, aunque con limitaciones en sensibilidad y resolución, especialmente para las de pequeño tamaño o localizadas fuera de las regiones codificantes. El WGS ofrece un mejor rendimiento para la identificación de CNV y otras SV⁹. No obstante, cabe mencionar que tanto el WES como el WGS, utilizados habitualmente en la práctica clínica, se basan en tecnologías de secuenciación de lectura corta (~150 pb), lo que limita la detección de SV complejas. En este contexto, las tecnologías de secuenciación de lectura larga (LRS, *long-read sequencing*) mejoran de forma significativa su detección, así como la de variantes en regiones genómicas complejas, tales como duplicaciones segmentarias, en genes con elevada homología con otras regiones del genoma y el estudio de expansiones de repeticiones en tándem, entre otras¹⁰.

Otra técnica ampliamente utilizada son los *arrays* genómicos (*array-CGH/SNP arrays*), que permiten el análisis de CNV a lo largo de todo el genoma. Los *arrays*-CGH han constituido tradicionalmente la prueba de primera línea en el estudio de los trastornos del neurodesarrollo; sin embargo, las guías más recientes recomiendan priorizar la secuenciación del exoma como prueba diagnóstica inicial en estos pacientes¹¹. Otra técnica ampliamente utilizada para la detección de CNV es el MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), que es dirigida y que permite identificar duplicaciones y deleciones, generalmente a nivel de exón, mediante sondas diseñadas frente a genes de interés.

Para el abordaje de la detección de expansiones de repeticiones en tándem (Fig. 2), causantes de enfermedad cuando superan un determinado umbral, se emplea habitualmente el análisis de fragmentos junto con la RP-PCR (*repeat primer PCR*)¹². En la actualidad,

las expansiones también pueden analizarse mediante tecnologías de LRS, que presentan ventajas frente a las técnicas convencionales, ya que permiten determinar la longitud de expansiones de gran tamaño, analizar simultáneamente múltiples motivos de repetición en distintos genes y caracterizar la composición de la secuencia, incluyendo la presencia de interrupciones intercaladas en las estructuras repetitivas^{13,14}.

El estudio mediante WGS de lectura corta también permite la detección de expansiones si se incorporan en el *pipeline* programas específicos como ExpansionHunter, HipSTR o GangSTR¹⁵. No obstante, se debe tener en cuenta que su análisis tiene limitaciones, particularmente en aquellas expansiones más largas como la asociada a la ataxia espinocerebelosa 27B (SCA27B) o en expansiones comprendidas por motivos patogénicos repetitivos intercalados dentro de motivos no patogénicos como en la SCA31 o la SCA37^{16,17} y, en general, se requiere una validación mediante un método alternativo¹⁸.

Existe también un importante número de enfermedades neurológicas causadas por variantes patogénicas en el ADN mitocondrial (ADNmt)¹⁹. Estas variantes pueden encontrarse en proporciones variables dentro de la célula; es decir, solo un porcentaje de las copias del ADNmt contiene la variante (heteroplasmia). Este suele asociarse con enfermedad cuando supera un determinado umbral de carga mutacional. Su estudio se suele realizar mediante la secuenciación del genoma mitocondrial con NGS de alta profundidad (~1.000X, es decir, en promedio cada posición del genoma se secuencia unas 1.000 veces), lo que permite detectar de forma precisa variantes presentes en bajo grado heteroplasmia²⁰. Si bien algunos estudios de WES incluyen la captura del ADNmt de forma complementaria, la profundidad de lectura suele ser limitada, lo que puede dificultar la detección de variantes con bajo grado de heteroplasmia. También hay que considerar que algunas variantes pueden no detectarse en sangre y debe considerarse el estudio genético en otros tejidos (p. ej., orina, músculo o piel)²¹.

En la **tabla 1** se pueden encontrar las técnicas principales empleadas en el estudio genético de trastornos neurológicos, con ejemplos de usos, sus diferencias y sus limitaciones.

A continuación se presentan las principales indicaciones clínicas para la realización de estudios genéticos, organizadas según los principales grupos de trastornos neurológicos de base genética y basadas en guías clínicas y opiniones de expertos. De forma general, cabe mencionar que la ausencia de antecedentes

Tabla 1. Técnicas empleadas en el estudio genético de trastornos neurológicos

Técnica	Variantes detectables	Alcance del estudio	Indicación clínica	Ejemplos	Limitaciones
Sanger	SNV, pequeños indels (< 50 pb)	Regiones pequeñas (< 1.000 pb)	Confirmación de variantes o estudios familiares	Variantes familiares conocidas (<i>PSEN1</i> en EA)	Baja escalabilidad No detecta CNV ni mosaicos de bajo grado
MLPA	CNV (deleciones y duplicaciones)	Genes concretos con sondas específicas	Sospecha dirigida de CNV en genes concretos	<i>PMP22</i> (CMT1A/HNPP), <i>SMN1</i> (AME)	No detecta SNV Estudio dirigido
PCR/RP-PCR	Expansión de repeticiones en tándem	Motivos de <i>loci</i> concretos	Sospecha clínica dirigida de la enfermedad por expansión	<i>HTT</i> (Huntington), <i>FXN</i> (ataxia de Friedreich)	Solo para <i>loci</i> concretos No se puede determinar con precisión la longitud de alelos expandido de gran tamaño, ni interrupciones
Arrays genómicos	CNV (microdeleciones y duplicaciones)	Genoma completo (resolución de 10-200 kb)	Trastornos del neurodesarrollo	Duplicación 16p11.2, Deleción 22q11.2	No detecta SNV ni SV equilibradas Resolución dependiente de la densidad de sondas
Paneles NGS	SNV, indels y CNV	Grupos de genes dirigidos (típicamente de 10 a 500)	Fenotipos heterogéneos, pero bien definidos	Neuropatías, ELA	Limitado a genes contenidos en el panel Región analizada dependiente de la secuenciación empleada
WES	SNV, indels y CNV	Exoma completo (~2% del genoma)	Elevada heterogeneidad genética o fenotipos inespecíficos	Epilepsias, trastornos del neurodesarrollo	Limitado a regiones codificantes Detección limitada de SV y variantes en regiones complejas No detección de TR
WGS	SNV, indels, CNV, otras SV y TR Detección en regiones no codificantes	Genoma completo	Elevada heterogeneidad genética, fenotipos inespecíficos, estudios previos negativos o sospecha de variante intrónica profunda	Fenotipos complejos	Interpretación compleja Detección limitada de SV complejas, variantes en regiones complejas y TR No detección mosaicos de bajo grado
Long-read sequencing	SNV, indels, CNV, SV complejas, TR, metilación, fase Detección en regiones complejas	Genoma completo o regiones específicas (lecturas > 10 kb)	Elevada heterogeneidad genética, fenotipos inespecíficos, estudios previos negativos o sospecha de variante intrónica profunda o en región compleja	Fenotipos complejos Enfermedades por expansiones Estudios previos negativos	Interpretación compleja Mayor coste (WGS)

CNV: variantes en el número de copias, *copy number variants*; EA: enfermedad de Alzheimer; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; kb: kilobases; pb: pares de bases; MLPA: *multiplex ligation-dependent probe amplification*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RP-PCR: *repeat primer PCR*; SNV: variantes de secuencia de nucleótido único, *single nucleotide variants*; SV: variantes estructurales, *structural variants*; TR: repeticiones en tándem; WES: secuenciación del exoma completo, *whole exome sequencing*; WGS: secuenciación del genoma completo, *whole genome sequencing*.

familiares no descarta que la causa sea monogénica y, por tanto, no debe considerarse el único motivo para no indicar un estudio genético, dado que la variante puede ser *de novo* (aparecer por primera vez en un individuo) o seguir un patrón de herencia difícil de identificar en la historia familiar (p. ej., herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, herencia autosómica recesiva, etc.).

Ataxias y paraparesias espásticas

La causa de las ataxias cerebelosas es altamente heterogénea e incluye tanto múltiples causas adquiridas como genéticas. En pacientes con ataxia de inicio tardío deben descartarse inicialmente las causas adquiridas, especialmente en aquellos pacientes con historia sugestiva, inicio agudo o subagudo. Una vez

excluidas, se recomienda valorar la realización de un estudio genético²²⁻²⁴.

Las ataxias hereditarias de presentación en edad adulta más prevalentes están causadas por la expansión de repeticiones en tándem en distintos genes (p. ej., SCA 2, 3, 6 y 27B y ataxia de Friedreich). Cabe destacar la SCA27B, identificada recientemente, que es una de las causas principales de casos de ataxia de inicio tardío en población europea²⁵; y el síndrome de CANVAS (ataxia cerebelosa, neuropatía y arreflexia vestibular), principal causa de ataxia de inicio tardío con neuropatía²⁶. También hay un gran número de genes en los que se han descrito variantes de secuencia y CNV²⁶⁻²⁸.

En los pacientes con sospecha de paraparesia espástica, una vez excluidas las causas adquiridas y valorado el diagnóstico diferencial, se recomienda valorar realizar un estudio genético. Las formas más frecuentes de paraparesia espástica hereditaria son SNV y CNV en el gen *SPAST*, aunque también existe una elevada heterogeneidad genética^{27,29}.

Estrategia diagnóstica

- Análisis de expansiones de repeticiones en tándem. Al menos de los genes: *FXN* (FRDA), *ATXN1* (SCA1), *ATXN2* (SCA2), *ATXN3* (SCA3), *CACNA1A* (SCA6), *ATXN7* (SCA7), *TBP* (SCA17), *ATN1* (DRPLA), *RFC1* (CANVAS) y *FGF14* (SCA27B), así como *FMR1* (FXTAS) en caso de temblor-ataxia e inicio en mayores de 50 años²⁴.
- En caso de resultado negativo en el análisis de expansiones se recomienda realizar panel de genes o exoma/genoma²⁴.

Ante la presencia de historia familiar o clínica específica el estudio podría orientarse a un gen o grupo de genes determinados. El rendimiento diagnóstico para pacientes con ataxia es variable, depende de la estrategia y la población de estudio.

En paraparesia espástica: panel de genes o exoma/genoma²⁹.

Miopatías

Las enfermedades musculares presentan una elevada heterogeneidad genética, habiéndose descrito más de 200 genes causales implicados en su origen. En general está recomendado el estudio de cualquier paciente con sospecha de miopatía no filiada, independientemente de la presencia de antecedentes familiares²³.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes o exoma/genoma.

El rendimiento diagnóstico es variable (30-50%) en función del fenotipo²³. El estudio de secuenciación de ARN en músculo como prueba complementaria ha demostrado utilidad en el diagnóstico de enfermedades musculares³⁰.

Consideraciones particulares

Ante la sospecha dirigida de las siguientes entidades se recomienda valorar si es necesaria la realización de estudios adicionales, ya que su detección por NGS puede ser limitada:

- Sospecha de atrofia muscular espinal (AME): estudio del número de copias de *SMN1/SMN2* (MLPA). La pérdida bialélica de *SMN1* explica el 95% de los pacientes con AME. Para individuos con alta sospecha clínica de AME portadores de una delección en un solo alelo del gen *SMN1*, se recomienda completar el estudio para descartar variantes de secuencia mediante LRS³¹ u otras técnicas que garanticen especificidad.
- Sospecha de distrofia miotónica tipo 1 o tipo 2: estudio de expansión de los genes *DMPK* y *CNBP* respectivamente.
- Sospecha de distrofia muscular oculofaríngea: estudio de la expansión del gen *PABPN1*.
- Sospecha de miopatía oculofaríngea distal: estudio de expansiones de los genes *ABCD3*, *GIPC1*, *LRP12*, *RILPL1* y *NOTCH2NLC*.
- Sospecha de distrofia muscular facioescapulohumeral: estudio del número de repeticiones D4Z4 y el haplotipo de la región cromosómica 4q35 (*Southern blot*, *optical mapping* o LRS). Estudios adicionales pueden requerir análisis de metilación o secuenciación por NGS del gen *SMCHD1*, causante de la distrofia muscular facioescapulohumeral tipo 2³².
- Sospecha de miopatía mitocondrial: secuenciación de ADNmt. En determinados escenarios la tasa de detección en sangre puede ser baja o inexistente. Un ejemplo es la oftalmoplejía crónica progresiva externa, donde la causa principal son delecciones del ADNmt que típicamente están restringidas al músculo esquelético³³.

Neuropatías

Se han descrito más de 100 genes donde la neuropatía es la única manifestación o la más prominente.

El estudio genético está indicado en pacientes con sospecha de neuropatía hereditaria, una vez descartadas causas adquiridas potenciales^{34,35}.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes o exoma/genoma.

Ante sospecha de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth desmielinizante (CMT1), formas indeterminadas de CMT o neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (HNPP), puede considerarse como primer abordaje genético el MLPA de la región 17p11.2-p12, que incluye el gen *PMP22*, dada su elevada rentabilidad diagnóstica y coste-efectividad. La duplicación de esta región explica el 60-70% de los casos de CMT1³⁵, mientras que su delección está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes con HNPP. En casos de HNPP con resultado negativo, se recomienda completar el estudio mediante secuenciación de *PMP22*, responsable del ~20% restante³⁶. El rendimiento diagnóstico es variable y dependiente del subtipo de neuropatía.

Consideraciones particulares

En caso de resultado negativo, se recomienda valorar si es necesaria la realización de estudios específicos dirigidos, dado que su detección mediante técnicas de NGS puede ser limitada^{35,37}:

- Valorar variantes en regiones no codificantes del gen *GJB1*, que pueden no estar cubiertas por NGS (panel/exoma) asociadas a CMT desmielinizante ligada al cromosoma X (CMTX1).
- Deficiencia de sorbitol deshidrogenasa, causada por variantes bialélicas en el gen *SORD*, responsable de hasta un 10% de los casos de neuropatía axonal tipo CMT (CMT2) y de neuropatía motora hereditaria distal (dHMN). Este gen presenta elevada homología con el pseudogén *SORD2P*. En caso de alta sospecha de esta entidad (fenotipo y/o niveles de sorbitol en suero/plasma elevados) se recomiendan estudios de LRS, ya que la detección de variantes puede verse comprometida mediante NGS lectura corta³⁸.
- Variantes puntuales en el gen mitocondrial *MT-ATP6*, que podrían explicar al menos el 1% de los casos de CMT2.
- Dentro del diagnóstico diferencial, especialmente en síndromes complejos, se recomienda valorar el

estudio de la expansión en *RFC1*, causante de CANVAS, así como de la expansión en *NOTCH2NLC*, asociada a la enfermedad neuronal con inclusiones intranucleares.

Epilepsia

La mayoría de los pacientes con formas comunes de epilepsia presentan causa multifactorial. Por ello, en general existen recomendaciones específicas para solicitar estudios genéticos en aquellos pacientes en los que existe una sospecha razonable de epilepsia de causa monogénica. En esta línea, las principales indicaciones para realizar estudios genéticos, una vez descartadas previamente causas adquiridas, son³⁹:

- Epilepsia grave con inicio en la infancia, particularmente las encefalopatías epilépticas y del desarrollo.
- Epilepsia con comorbilidades, principalmente discapacidad intelectual, autismo, rasgos dismórficos o manifestaciones sistémicas.
- Síndromes específicos con causa genética conocida: epilepsia autolimitada neonatal familiar, epilepsia autolimitada infantil familiar, epilepsia hipermotora del sueño, epilepsia del lóbulo temporal con síntomas auditivos, epilepsia familiar focal con focos variables, epilepsia genética con crisis febriles plus o epilepsia mioclónica familiar del adulto.
- Epilepsia mioclónica progresiva u otros fenotipos progresivos.
- Epilepsia farmacorresistente, dado que identificar una causa genética puede orientar el tratamiento.
- En contexto de estudio prequirúrgico en pacientes con epilepsia focal no adquirida farmacorresistente, ya que la identificación de una variante genética puede aportar información valiosa sobre el pronóstico y los resultados esperados del tratamiento quirúrgico⁴⁰.
- Antecedentes familiares de epilepsia significativos. Un artículo reciente señala que estudios genéticos en pacientes con al menos un familiar de primer grado afectado, o dos familiares de segundo o tercer grado con epilepsia presenta un rendimiento diagnóstico del 20% aproximadamente⁴¹.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes amplio o exoma/genoma.

El rendimiento diagnóstico es variable en función del fenotipo (del 20 a > 90% en pacientes seleccionados)³⁹.

Consideraciones particulares

Ante la sospecha clínica de las siguientes entidades, se recomienda valorar, si es necesaria, la realización de estudios adicionales, dado que su detección mediante técnicas de NGS puede ser limitada:

- Sospecha de epilepsia mioclónica familiar del adulto: expansión de repeticiones pentanucleotídicas en los genes *STARD7*, *YEATS2*, *RAPGEF2*, *MARCHF6*, *SAMD12* y *TNRC6A*⁴².
- Sospecha de epilepsia mioclónica progresiva: valorar, de forma adicional al estudio de NGS el estudio de la expansión en el gen *CSTB*, causante de la enfermedad de Unverricht-Lundborg.
- Sospecha de síndrome de cromosoma 20 en anillo (crisis frontales refractarias, estatus epiléptico no convulsivo recurrente, tras el inicio de las crisis epilépticas deterioro cognitivo y alteraciones conductuales y EEG característico): realizar un estudio de cariotipo ampliado (estudio de mínimo 50-100 metafases)⁴³.
- En el contexto de la epilepsia se ha descrito de forma notable la presencia de mosaicismo somático, definido como la presencia de una variante genética en una fracción de células del individuo. En genes asociados a epilepsia y trastornos del neurodesarrollo (*CDKL5*, *PCDH19* y *SCN1A*) se han descrito pacientes con variantes causales detectables en sangre periférica en mosaico⁴⁴. La profundidad de cobertura de los estudios de NGS realizados, particularmente de genoma (30-50X), puede limitar la detección de mosaicismos. También cabe mencionar que, especialmente en malformaciones del desarrollo cortical, las variantes genéticas pueden estar restringidas a un subgrupo de células del tejido cerebral y no detectarse en muestras periféricas como la sangre.

Enfermedad de Alzheimer

Aproximadamente el 1% de los casos de enfermedad de Alzheimer presentan un origen mendeliano con herencia autosómica dominante, por variantes patogénicas en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*, generalmente asociadas a un inicio más precoz de la enfermedad. En general, se recomienda considerar el estudio genético en pacientes con un inicio temprano (< 60 años) o que tengan dos o más familiares con demencia. En pacientes con inicio entre 60 y 65 años o con un único familiar afectado se recomienda valorar el estudio genético en función de factores individuales (p. ej., historia familiar limitada)^{23,45}.

El alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Los individuos homocigotos (2% de la población) presentan un riesgo acumulado que puede alcanzar hasta el 50-60% a los 85 años, mientras que en los heterocigotos este riesgo se sitúa alrededor del 20%. Cabe mencionar que un estudio reciente sugiere una penetrancia casi completa de la biología de la enfermedad en individuos homocigotos antes de los 65 años⁴⁵.

Tradicionalmente no se ha recomendado la inclusión del genotipado de *APOE* en el estudio genético de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, por considerarse de valor predictivo limitado. No obstante, en los últimos años se ha reconsiderado su inclusión, especialmente tras la aprobación de tratamientos modificadores de la enfermedad como el lecanemab y el donanemab. Estos fármacos no están indicados en pacientes homocigotos para el alelo $\epsilon 4$, debido al mayor riesgo de efectos adversos, en particular de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA)⁴⁵.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes que incluya *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*. Considerar genotipado de *APOE*.

El rendimiento diagnóstico del estudio es del 5 al 13% en casos de inicio temprano⁴⁶.

Demencia frontotemporal

Aproximadamente el 30% de los casos de demencia frontotemporal (DFT) presentan una causa monogénica, en su mayoría con herencia autosómica dominante. Las causas más frecuentes son la expansión en *C9orf72* y variantes en los genes *GRN* y *MAPT*.

Se recomienda el estudio genético en pacientes con fenotipo clínico de DFT/esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o variante conductual de DFT, incluso en ausencia de antecedentes familiares. En otros fenotipos de DFT, el estudio debe valorarse de forma individualizada, e indicarse especialmente en presencia de historia familiar. En las afasias primarias progresivas atípicas debe considerarse el estudio genético ante la posibilidad de variantes en el gen *GRN*⁴⁵.

Estrategia diagnóstica

- Estudio expansión gen *C9orf72* y panel genes que incluya al menos los genes *MAPT* y *GRN*.

Consideraciones particulares

Valorar dentro del diagnóstico diferencial el estudio de la expansión del gen *PRNP*, causante de enfermedad priónica⁴⁷.

Esclerosis lateral amiotrófica

En la mayoría de los pacientes con ELA familiar se identifican variantes genéticas asociadas a formas mendelianas (50-85% de los pacientes), así como en algunos casos de ELA esporádica (hasta el 10-20% de los pacientes sin antecedentes familiares). Actualmente, se recomienda ofrecer el estudio genético a cualquier paciente con ELA, independientemente de los antecedentes familiares⁴⁸. La causa genética más común de ELA en población europea es la expansión en el gen *C9orf72*, seguida de variantes en el gen *SOD1*, para las que actualmente se dispone de una terapia dirigida (tofersen).

Estrategia diagnóstica

- Estudio de expansión del gen *C9orf72* y panel de genes que incluya al menos los genes *SOD1*, *TARDBP* y *FUS1*. Se recomienda además la inclusión de otros genes con evidencia sólida de asociación con ELA⁴⁸.

Consideraciones particulares

- Valorar adicionalmente el estudio de expansiones en los genes *ATXN2* y *LRP12*, en los que la ELA se considera parte del espectro fenotípico de la SCA tipo 2 y de la miopatía oculofaríngea distal tipo 1, respectivamente, aunque la casuística disponible es limitada^{49,50}.
- Considerar también dentro del diagnóstico diferencial el estudio de la expansión del gen *AR*, causante de la atrofia muscular espinal y bulbar (o enfermedad de Kennedy) en varones⁵¹, además del MLPA de *SMN1/SMN2* para el estudio de AME.

Enfermedad de Parkinson

Se estima que aproximadamente un 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan causa mendeliana. De forma general, se recomienda el estudio genético a los pacientes con inicio temprano (< 50 años), etnias de alto riesgo (judía asquenazí y

bereber africana) o antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson u otro trastorno del movimiento o demencia⁵². En los últimos años, algunos expertos apuntan a que debería considerarse incorporar el estudio genético como parte de la rutina diagnóstica en la enfermedad de Parkinson^{52,53}, considerando en parte la existencia de ensayos clínicos dirigidos a la causa molecular.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes que incluya al menos los genes *LRRK2*, *PRKN*, *SNCA*, *PINK1*, *PARK7* y *VPS35*.

Variantes en el gen *GBA1* se consideran el principal factor de riesgo en la enfermedad de Parkinson. La presencia de variantes patogénicas en este gen se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad con un incremento del riesgo respecto a la población general de entre el 2 y 15% según la población y variante estudiada^{54,55}. La detección de variantes en *GBA1* mediante técnicas de NGS convencionales, como el exoma, puede verse comprometida debido a su elevada homología con un pseudogén cercano (*GBAP1*).

Distonía

La distonía es un trastorno del movimiento heterogéneo clínica y genéticamente. La probabilidad de identificar una causa monogénica es mayor en pacientes con inicio temprano (antes de los ≈20-30 años), distribución extensa (distonía segmentaria o generalizada), distonía combinada o presencia de síntomas neurológicos adicionales no relacionados con trastornos del movimiento. Un algoritmo diagnóstico que permite seleccionar a los pacientes para estudio genético en los que se estima un rendimiento diagnóstico por exoma del 25% o superior, puede encontrarse en este trabajo⁵⁶.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes o exoma/genoma.

Enfermedad de Huntington

La causa de la enfermedad de Huntington es una expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen *HTT*⁵⁷.

Estrategia diagnóstica

- Estudio de expansión del gen *HTT*.

Consideraciones particulares

Ante un resultado negativo se han de considerar genes causantes de fenocopias de Huntington (formas Huntington-like): estudio de la expansión del gen *JPH3*, causante de Huntington-like tipo 2 y fenocopia más común, particularmente en pacientes de ascendencia africana; expansión gen *TBP* asociada a ataxia espino-cerebelosa tipo 17; expansión del gen *ATN1* asociada a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA); expansión del gen *PRPN* causante de una prionopatía y considerada como Huntington-like tipo 1, y la expansión de *C9orf72*. Adicionalmente, se recomienda valorar un panel de genes o exoma/genoma, dado que se han reportado variantes de secuencia en otros genes asociadas a otras fenocopias o formas de corea⁵⁸.

Ictus/patología neurovascular

La mayoría de los casos de ictus presentan una causa multifactorial; sin embargo, entre el 1-5% se deben a causas monogénicas⁵⁹. Se recomienda realizar un estudio genético ante la sospecha de etiología mendeliana: ictus de inicio precoz (antes de los 55 años), la presencia de un fenotipo sugestivo de una entidad monogénica, manifestaciones sistémicas asociadas, un fenotipo clínico inusual o antecedentes familiares, especialmente cuando siguen un patrón de herencia mendeliana^{60,61}. La presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular no excluye la posibilidad de un origen monogénico^{60,61}.

Una de las causas principales de ictus es la enfermedad de pequeño vaso cerebral. Su causa monogénica más común es la arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), originada por variantes genéticas en *NOTCH3*⁶¹. Otras afecciones neurovasculares relevantes son la cavernomatosis múltiple familiar, causada por variantes genéticas en *KRIT1*, *CCM2* y *PDCD10*, y la arteriopatía de moyamoya⁶². Algunas enfermedades neurovasculares hereditarias cursan con leucoencefalopatía, por lo que deben contemplarse en su estudio.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes o exoma/genoma⁶².

Consideraciones particulares

Considerar dentro del diagnóstico diferencial el síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke-like) causado por variantes genéticas en el ADNmt, la mayoría de los casos causados por la variante recurrente m.3243A>G en *MT-TL1*⁶³.

Leucoencefalopatías/leucodistrofias

Las leucoencefalopatías y leucodistrofias constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas que afectan a la sustancia blanca del SNC y pueden deberse tanto a causas adquiridas, algunas potencialmente tratables, como a numerosos trastornos genéticos poco frecuentes, cuyo diagnóstico suele ser complejo debido a la amplia variabilidad y superposición fenotípica. Se recomienda el estudio genético en pacientes con leucoencefalopatía en los que se hayan descartado causas adquiridas, particularmente para aquellos con un patrón simétrico y confluyente. En pacientes mayores de 60 años, con factores de riesgo cardiovascular significativos, evolución clínica lenta o asintomática, cambios extensos en ganglios basales y *pons* con presencia de lagunas crónicas y microhemorragias cerebrales se debe sospechar de enfermedad de pequeño vaso adquirida grave⁶⁴.

Estrategia diagnóstica

- Panel de genes amplio o exoma/genoma. Pruebas complementarias como estudios metabólicos pueden orientar el diagnóstico y permitir un estudio dirigido⁶⁴.

Consideraciones particulares

En pacientes con sospecha de síndrome de Labrune, caracterizado por la presencia de leucoencefalopatía con quistes y calcificaciones cerebrales, debe valorarse si se ha analizado el gen *SNORD118*, causante de este, dado que puede no estar incluido en algunos estudios de exoma.

Interpretación de estudios genéticos

Una vez realizado el estudio genético, la interpretación de las variantes identificadas requiere de su clasificación conforme a guías estandarizadas. La de mayor reconocimiento y la más empleada es la publicada en 2015 por The American College of Medical

Genetics and Genomics en colaboración con la Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP)⁶⁵.

Esta guía sienta las bases de la clasificación de las variantes genéticas en cinco grupos: patogénicas, probablemente patogénicas, de significado incierto, probablemente benignas y benignas. Para su clasificación en un grupo u otro se aplica un conjunto estructurado de criterios que pretende integrar la información conocida sobre las variantes: frecuencia poblacional, estudios funcionales, individuos previamente descritos en la literatura, tipo de impacto sobre la proteína codificada, segregación familiar, etc. Para cada uno de estos criterios, que se dividen en criterios de patogenicidad y de benignidad, se contempla una graduación a la que corresponde una puntuación: muy fuerte (8), fuerte (4), moderado (2) y de apoyo (1)⁶⁶. Así, finalmente, tras la aplicar cada criterio con su correspondiente graduación, se obtiene una puntuación final que permite asignar una clasificación a la variante de interés (Tabla 2).

Este sistema define un marco de umbrales de probabilidad posterior que permite estimar la probabilidad de que una variante sea realmente causante de enfermedad. Así, las variantes clasificadas como patogénicas presentan una probabilidad > 99% de ser causales, mientras que las probablemente patogénicas se sitúan entre el 90-99%. De forma análoga, las variantes benignas presentan una probabilidad < 0,1% de causar enfermedad y las probablemente benignas entre el 0,1-10% (Tabla 2).

La guía del ACMG/AMP ha sido complementada por el grupo de trabajo Variant Interpretation (SVI) de ClinGen, y por la Association for Clinical Genomic Science (ACGS)⁶⁷, lo que ha permitido refinar la aplicación de los diferentes criterios en la práctica clínica. Asimismo, también existen guías específicas de genes concretos que han desarrollado paneles de expertos de ClinGen, como ocurre con los diferentes genes de canales de sodio asociados a epilepsias: *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *SCN3A* y *SCN8A*.

Existen, a su vez, guías específicas para la interpretación y clasificación de variantes de tipo CNV^{68,69}. Estas se basan en la misma lógica y determinan su clasificación dentro de las cinco categorías de patogenicidad conocidas.

En las enfermedades causadas por expansiones de repeticiones en tándem, las variantes se clasifican según el número de repeticiones detectadas en generalmente tres rangos: rango normal, no patogénico; rango intermedio (o premutación), caracterizado por inestabilidad meiótica y riesgo de expansión en las

Tabla 2. Puntuaciones y probabilidad posterior de causar enfermedad para cada categoría de variante genética

Categoría	Puntuación	PP
Patogénica	≥ 10	> 99%
Probablemente patogénica	6 a 9	99% ≥ PP > 90%
Significado incierto	0 a 5	10% ≤ PP ≤ 90%
Probablemente benigna	-1 a -6	0,1% ≤ PP < 1%
Benigna	≤ -7	< 0,1%

PP: probabilidad posterior.

siguientes generaciones, pero sin asociación con la clínica; y rango patogénico, a partir del cual la expansión se asocia con manifestaciones clínicas. Una revisión sobre las enfermedades asociadas a expansiones, en la que se detallan los rangos para cada una de ellas, puede encontrarse en el siguiente trabajo⁷⁰.

Resultados de los estudios genéticos

En los estudios genéticos esperamos tres tipos de resultados principales, que se explican a continuación.

RESULTADO POSITIVO

Se identifican variantes patogénicas y/o probablemente patogénicas, compatibles con el patrón de herencia esperado y que explican el fenotipo del paciente.

Cuando las variantes presentan valor clínico predictivo, se debe ofrecer el estudio genético en cascada a los familiares susceptibles de ser portadores. Cabe mencionar que para el estudio de individuos asintomáticos en enfermedades neurodegenerativas se recomienda un protocolo de asesoramiento genético específico⁷¹.

RESULTADO NEGATIVO

No se identifican variantes candidatas que puedan explicar el fenotipo del paciente. Un resultado negativo no excluye que la causa sea genética, ya que existen limitaciones técnicas y de conocimiento. Ante esta situación, es necesario valorar cuáles son las limitaciones específicas de la técnica utilizada y considerar la posibilidad de ampliar el estudio (véase el apartado de consideraciones específicas en cada trastorno).

Asimismo, tras un resultado negativo se puede plantear el reanálisis de los datos obtenidos mediante NGS,

estrategia que ha demostrado incrementar el rendimiento diagnóstico cuando se realiza a partir de 1 a 3 años después del análisis inicial, debido principalmente a la incorporación de nuevos conocimientos científicos, la identificación de nuevas asociaciones gen-enfermedad y la mejora de las herramientas bioinformáticas de análisis, entre otros⁷². Aunque se ha planteado la posibilidad de realizar reanálisis sistemáticos de forma periódica, actualmente esto no suele estar implementado por lo que, en la mayoría de los casos, debe ser solicitado por el clínico responsable.

RESULTADO NO CONCLUYENTE

Se identifican variantes de significado incierto (VUS, *variants of uncertain significance*). Con las evidencias disponibles, no es posible ni confirmar ni descartar su relación causal con enfermedad, por lo que no deben tenerse en cuenta en la toma de decisiones clínicas. Esta situación es uno de los mayores retos en el diagnóstico genético.

Las VUS se presentan con un abanico amplio de probabilidad de causar enfermedad de entre el 10 y el 90%. Por tanto, no todas las VUS tienen el mismo grado de sospecha de patogenicidad. Aunque depende del laboratorio, la recomendación general es informar únicamente aquellas VUS susceptibles de reclasificación con la obtención de nuevas evidencias.

Esto puede lograrse mediante estudios de segregación familiar, tanto en casos esporádicos, cuando se demuestra el origen de *novus* de la variante, como en casos familiares, cuando puede establecerse su cosegregación con la enfermedad. Asimismo, puede ser útil la realización de pruebas complementarias dirigidas en determinadas enfermedades o genes con hallazgos específicos (marcadores bioquímicos, hallazgos característicos en estudios de imagen o fenotipos específicos). En algunos casos, los estudios funcionales, generalmente *in vitro*, pueden contribuir a esclarecer el efecto deletéreo de una variante, aunque habitualmente son complejos y se realizan en contexto de investigación. En variantes con potencial afectación al proceso de *splicing* pueden realizarse estudios de secuenciación de ARN. Cuando el gen se expresa en sangre periférica, esta aproximación puede ser relativamente accesible. También es posible la reclasificación de variantes en base a nuevas evidencias reportadas en la literatura o en las bases de datos clínicas o poblacionales.

HALLAZGOS INCIDENTALES Y HALLAZGOS SECUNDARIOS

En los estudios genéticos en los que se emplean técnicas de secuenciación masiva es habitual identificar hallazgos incidentales, definidos como aquellos que se detectan de forma no intencionada durante el análisis y que no están relacionados con el motivo clínico del estudio, y que pueden tener o no implicaciones para la salud. No existe un claro consenso de las sociedades científicas sobre si deben revelarse a los pacientes. Desde la European Society of Human Genetics (ESHG) se recomienda, al menos, que cada institución disponga de una política clara sobre su manejo y que esta sea explicada al paciente. Además, apuntan que debería considerarse su comunicación cuando indiquen un riesgo significativo para la salud del paciente o de sus familiares, especialmente cuando existan intervenciones preventivas o terapéuticas eficaces. Asimismo, algunos expertos y sociedades sostienen que debería ofrecerse a los pacientes la posibilidad de decidir, en el marco del consentimiento informado, si desean conocer este tipo de hallazgos⁷³.

Los hallazgos secundarios son variantes genéticas identificadas de forma intencionada durante el análisis genómico que no están relacionadas con la indicación clínica inicial, pero se buscan de forma activa porque se considera que su detección es clínicamente accionable (existen intervenciones médicas capaces de prevenir o reducir significativamente la morbilidad y/o la mortalidad asociadas). La ACMG recomienda ofrecer su análisis en cualquier estudio de WES/WGS dentro del marco del consentimiento informado, en el contexto de un cribado oportunista. Para ello, propone una lista de genes actualizada periódicamente (84 genes en la versión más reciente, v3.3), asociados principalmente con predisposición al cáncer y enfermedades cardiovasculares, de los que únicamente se informan las variantes patogénicas o probablemente patogénicas⁷⁴. La prevalencia estimada de estos hallazgos se sitúa aproximadamente entorno al 1-6%. Por su parte, la ESHG recomendaba en 2021 una aproximación prudente y progresiva a su implementación debido a la evidencia aún limitada sobre su beneficio clínico e impacto psicosocial⁷³.

Conclusiones

El estudio genético se ha consolidado en el campo de la neurología como una herramienta clave en la práctica clínica, con impacto directo en el diagnóstico,

manejo clínico y asesoramiento genético del paciente. Además, la incorporación progresiva de terapias dirigidas frente a alteraciones moleculares concretas refuerza el papel del estudio genético como un elemento esencial en el manejo del paciente.

Actualmente, la selección adecuada de los pacientes candidatos a estudios genéticos debe centrarse en aquellos en los que exista una sospecha razonable de causa monogénica, por lo que resulta fundamental conocer las indicaciones específicas en los distintos grupos de trastornos neurológicos.

La aplicación de las técnicas de NGS constituye actualmente un abordaje apropiado y eficiente para el estudio de la mayoría de estas enfermedades. No obstante, es importante considerar las limitaciones propias de cada técnica y reconocer aquellas situaciones en las que es necesario o más eficiente recurrir a otras técnicas específicas.

La complejidad en la interpretación de los resultados, junto con los retos derivados de la identificación de hallazgos incidentales o secundarios, hace imprescindible una colaboración estrecha entre genetistas y neurólogos, así como asegurar un adecuado asesoramiento genético a los pacientes en todas las fases del proceso diagnóstico.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

Los autores están empleados por Healthincode.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Sidransky E. Heterozygosity for a Mendelian disorder as a risk factor for complex disease. *Clin Genet*. 2006;70(4):275-82. doi: 10.1111/j.1399-0004.2006.00688
2. Papadopoulos E, Pepe G, Konitsiotis S, Chondrogiorgi M, Grigoriadis N, Kimiskidis VK, 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
3. Abu-El-Haija A, Reddi HV, Wand H, Rose NC, Mori M, Qian E, et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(5):100803. doi: 10.1016/j.gim.2023.100803
4. Padrik P, Töniss N, Hovda T, Sahlberg KK, Hovig E, Costa L, et al. Guidance for the clinical use of the breast cancer polygenic risk scores. *Cancers (Basel)*. 2025;17(7):1056. doi: 10.3390/cancers17071056
5. Schunkert H, Di Angelantonio E, Inouye M, Patel RS, Ripatti S, Widen E, et al. Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease: A clinical consensus statement of the ESC Council on Cardiovascular Genomics, the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, and the European Association of Preventive Cardiology. *Eur Heart J*. 2025;46(15):1372-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehae649
6. Rabbani B, Tekin M, Mahdih N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*. 2014;59(1):5-15. doi: 10.1038/jhg.2013.114
7. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, Foster E, McMurry J, Aymé S, et al. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D865-76. doi: 10.1093/nar/gkw1039
8. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med*. 2015;17(7):578-86. doi: 10.1038/gim.2014.154
9. Grether A, Ivanovski I, Russo M, Begemann A, Steindl K, Abela L, et al. The current benefit of genome sequencing compared to exome sequencing in patients with developmental or epileptic encephalopathies. *Mol Genet Genomic Med*. 2023;11(5):e2148. doi: 10.1002/mgg3.2148
10. Höps W, Weiss MM, Derks R, Galbany JC, Ouden A den, van den Heuvel S, et al. HiFi long-read genomes for difficult-to-detect, clinically relevant variants. *Am J Hum Genet*. 2025;112(2):450-6. doi: 10.1016/j.ajhg.2024.12.013
11. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019;21(11):2413-21. doi: 10.1038/s41436-019-0554-6
12. Cleary EM, Pal S, Azam T, Moore DJ, Swingler R, Gorrie G, et al. Improved PCR based methods for detecting C9orf72 hexanucleotide repeat expansions. *Mol Cell Probes*. 2016;30(4):218-24. doi: 10.1016/j.mcp.2016.06.001
13. Leitão E, Schröder C, Depienne C. Identification and characterization of repeat expansions in neurological disorders: Methodologies, tools, and strategies. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(5):383-92. doi: 10.1016/j.neurol.2024.03.005
14. Erdmann H, Schaub A, Lucas MC, Scholz V, Benet-Pagès A, Becker K, et al. Repeat-associated ataxias in a German patient cohort analysed by targeted parallel long-read sequencing. *Brain*. 2026;149(3):993-1006. doi: 10.1093/brain/awaf318
15. Oketch JW, Wain LV, Hollox EJ. A comparison of software for analysis of rare and common short tandem repeat (STR) variation using human genome sequences from clinical and population-based samples. *PLoS One*. 2024;19(4):e0300545. doi: 10.1371/journal.pone.0300545
16. Yau WY, Sullivan R, O'Connor E, Pellerin D, Parkinson MH, Giunti P, et al. Diagnostic yield and limitations of whole-genome sequencing for hereditary cerebellar ataxia. *Brain Commun*. 2025;7(3):fcf188. doi: 10.1093/braincomms/fcaf188
17. Rafehi H, Fearnley LG, Read J, Snell P, Davies KC, Scott L, et al. A prospective trial comparing programmable targeted long-read sequencing and short-read genome sequencing for genetic diagnosis of cerebellar ataxia. *Genome Res*. 2025;35(4):769-85. doi: 10.1101/gr.279634.124
18. Lucain M, Duffourd Y, Malbos M, Vitobello A, Thauvin-Robinet C, Thomas Q. Past, present, and future of genomic technologies in cerebellar ataxias. *J Neurol*. 2025;272(12):753. doi: 10.1007/s00415-025-13478-2
19. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial diseases: hope for the future. *Cell*. 2020;181(1):168-88. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.051
20. González MDM, Ramos A, Aluja MP, Santos C. Sensitivity of mitochondrial DNA heteroplasmy detection using next generation sequencing. *Mitochondrion*. 2020;50:88-93. doi: 10.1016/j.mito.2019.10.006
21. Mavragi E, Labrum R, Sergeant K, Alston CL, Woodward C, Smith C, et al. Genetic testing for mitochondrial disease: the United Kingdom best practice guidelines. *Eur J Hum Genet*. 2023;31(2):148-63. doi: 10.1038/s41431-022-01249-w

22. Srinivasan SR, Mook AD, Rochman M, Chen JYH, Mu W, Wilmut GR, et al. Practice recommendations for genetic testing of ataxias. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025;12(12):2398-409. doi: 10.1002/acn3.70171
23. Dratch L, Azage M, Baldwin A, Johnson K, Paul RA, Bardakjian TM, et al. Genetic testing in adults with neurologic disorders: indications, approach, and clinical impacts. *J Neurol.* 2024;271(2):733-47. doi: 10.1007/s00415-023-12058-6
24. Disease Group for Ataxia and Hereditary Spastic Paraplegias. Diagnostic Flowchart for Adult Ataxias [Internet]. Disease Group for Ataxia and Hereditary Spastic Paraplegias; 2024. Disponible en: <https://www.ern-rnd.eu/disease-knowledge-hub/ataxia/cerebellar-ataxia-disease-knowledge-hub/#Diagnosis-FA>
25. Pellerin D, Iruzubieta P, Xu IRL, Danzi MC, Cortese A, Synofzik M, et al. Recent advances in the genetics of ataxias: an update on novel autosomal dominant repeat expansions. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025;25(1):16. doi: 10.1007/s11910-024-01400-8
26. Iruzubieta P, Pellerin D, Bergareche A, Albajar I, Mondragón E, Vinagre A, et al. Frequency and phenotypic spectrum of spinocerebellar ataxia 27B and other genetic ataxias in a Spanish cohort of late-onset cerebellar ataxia. *Eur J Neurol.* 2023;30(12):3828-33. doi: 10.1111/ene.16039
27. Ortega Suero G, Abenza Abildúa MJ, Serrano Munuera C, Rouco Ape I, Arpa Gutiérrez FJ, Adames Gómez AD, et al. Mapa epidemiológico transversal de las ataxias y paraparesias espásticas hereditarias en España. *Neurología.* 2023;38(6):379-86. doi: 10.1016/j.nrl.2021.01.006
28. Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, Grünwald RA, Sarriyannis PG, Beauchamp N, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):301-9. doi: 10.1136/jnnp-2016-314863
29. Meyyazhagan A, Kuchi Bhotla H, Pappuswamy M, Orlacchio A. The puzzle of hereditary spastic paraplegia: from epidemiology to treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14). doi: 10.3390/ijms23147665
30. Segarra-Casas A, Domínguez-González C, Natera-de Benito D, Kapetanovic S, Hernández-Lain A, Estévez-Arias B, et al. Translating muscle RNAseq into the clinic for the diagnosis of muscle diseases. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025;12(7):1465-79. doi: 10.1002/acn3.70078
31. Li S, Liu B, Zhang J, Tang N, Hua R, Yang J, et al. A more clinically effective long-read sequencing-based approach for comprehensive analysis of spinal muscular atrophy. *J Mol Diagn.* 2026;28(2):136-46. doi: 10.1016/j.jmoldx.2025.10.009
32. Giardina E, Camaño P, Burton-Jones S, Ravenscroft G, Henning F, Magdini F, et al. Best practice guidelines on genetic diagnostics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Update of the 2012 guidelines. *Clin Genet.* 2024;106(1):13-26. doi: 10.1111/cge.14533
33. Goldstein A, Falk MJ. Single large-scale mitochondrial DNA deletion syndromes [Internet]. *GeneReviews®* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203>
34. Korinthenberg R, Trollmann R, Plecko B, Stettner GM, Blankenburg M, Weis J, et al. Differential diagnosis of acquired and hereditary neuropathies in children and adolescents-consensus-based practice guidelines. *Children (Basel).* 2021;8(8). doi: 10.3390/children8080687
35. Sivera Mascará R, García Sobrino T, Horga Hernández A, Pelayo Negro AL, Alonso Jiménez A, Antelo Pose A, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurología (Engl Ed).* 2025;40(3):290-305. doi: 10.1016/j.nrleng.2024.02.008
36. Chrestian N. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies [Internet]. *GeneReviews®* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1392>
37. Record CJ, Pipis M, Skorupinska M, Blake J, Poh R, Polke JM, et al. Whole genome sequencing increases the diagnostic rate in Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain.* 2024;147(9):3144-56. doi: 10.1093/brain/awae064
38. Quartesan I, Facchini S, Manini A, Schnekenberg RP, Pisciotto C, Magri S, et al. Gene-pseudogene inversions as a hidden source of missing heritability. *medRxiv.* 2025;2025.10.01.25336578. doi: 10.1101/2025.10.01.25336578
39. Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic SF, Helbig I, Hildebrand MS, et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord.* 2022;24(5):765-86. doi: 10.1684/epd.2022.1448
40. Alsuhbi S, Berrahmoun S, Dudley RWR, Dufresne D, Simard Tremblay E, Srour M, et al. Utility of genetic testing in the pre-surgical evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *J Neurol.* 2024;271(5):2503-8. doi: 10.1007/s00415-023-12174-3
41. Ellis CA, Copeland J, Velez I, Oliver KL, Shalaby H, Baldwin A, et al. Genetic testing for familial epilepsies: Diagnostic yield and genetic findings. *Epilepsia.* 2026 Mar 8. doi: 10.1002/epi.70160. Online ahead of print.
42. Corbett MA, Depienne C, Veneziano L, Klein KM, Brancati F, Guerrini R, et al. Genetics of familial adult myoclonus epilepsy: From linkage studies to noncoding repeat expansions. *Epilepsia.* 2023;64 Suppl 1 (Suppl 1):S14-21. doi: 10.1111/epi.17610 PubMed
43. Peron A, Catusi I, Recalcati MP, Calzari L, Larizza L, Vignoli A, et al. Ring Chromosome 20 Syndrome: Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. *Front Neurol.* 2020;11:613035. doi: 10.3389/fneur.2020.613035
44. Stosser MB, Lindy AS, Butler E, Retterer K, Piccirillo-Stosser CM, Richard G, et al. High frequency of mosaic pathogenic variants in genes causing epilepsy-related neurodevelopmental disorders. *Genet Med.* 2018;20(4):403-10. doi: 10.1038/gim.2017.114
45. O'Connor A, Ryan NS, Belder CRS, Lynch DS, Lahiri N, Houlden H, et al. Genetic testing in dementia. *Pract Neurol.* 2025;25(2):127-36. doi: 10.1136/pn-2024-004241
46. Koriath CAM, Kenny J, Ryan NS, Rohrer JD, Schott JM, Houlden H, et al. Genetic testing in dementia - utility and clinical strategies. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(1):23-36. doi: 10.1038/s41582-020-00416-1
47. Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, et al. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. *Hum Genome Var.* 2023;10(1):10. doi: 10.1038/s41439-023-00237-w
48. Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ. Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(11):2074-91. doi: 10.1002/acn3.51895
49. Curation results for Gene-Disease Validity LRP12 [Internet]. ClinGen, Clinical Genome Resource [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity/CGGV:assertion_9f3f51a6-28e1-4585-8481-c5473dd8b00c
50. Curation results for Gene-Disease Validity ATXN2 [Internet]. ClinGen, Clinical Genome Resource [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-validity/CGGV:assertion_a5f9701f-a9a7-4689-9aec-27b3cbb06129?page=1&size=25&search=
51. De Carvalho M, Swash M. Diagnosis and differential diagnosis of MND/ALS: IFCN handbook chapter. *Clin Neurophysiol Pract.* 2024;9:27-38. doi: 10.1016/j.cnp.2023.12.003
52. Cook L, Schulze J, Naito A, Alcalay RN. The role of genetic testing for Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(4):17. doi: 10.1007/s11910-021-01100-7
53. Gan-Or Z. Clinical genetic testing in Parkinson's disease should become part of routine patient care. *Brain.* 2024;147(8):2595-7. doi: 10.1093/brain/awae181
54. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1651-61. doi: 10.1056/NEJMoa0901281
55. Striano L, Asselta R, Bonvegna S, Rimoldi V, Melistaccio G, Soldà G, et al. The SPID-GBA study: sex distribution, penetrance, incidence, and dementia in GBA-PD. *Neurol Genet.* 2020;6(6):e523. doi: 10.1212/NXG.0000000000000523
56. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Weber S, Wagner M, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):908-18. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30312-4
57. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007;369(9557):218-28. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1
58. Pérez-Pérez J, Olmedo-Saura G, Martínez-Horta S, Bernal S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Update on Genetic Chorea. *Eur J Neurol.* 2025;32(10):e70357. doi: 10.1111/ene.70357
59. Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Budrewicz S. Monogenic causes of strokes. *Genes (Basel).* 2021;12(12):18755. doi: 10.3390/genes12121855
60. Herrada SP, Sunmonu NA, Meschia JF, Worrall BB, Greene CL, Kittner SJ. Genetic testing for monogenic stroke. *Stroke.* 2024; 55(12):2946-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.047435
61. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriet H, Debette S, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2020;27(6):909-27. doi: 10.1111/ene.14183
62. Domínguez-Mayoral A, Trujillo A, Machado C, Hervé D, Arce E, Muñio E, et al. Estudios genéticos en pacientes y familias con sospecha de enfermedades neurovasculares hereditarias. *Kranion.* 2025;18(3):11504. doi: 10.24875/KRANION.M23000059
63. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. MELAS [Internet]. *GeneReviews®* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233>
64. Lynch DS, Wade C, Paiva ARB de, John N, Kinsella JA, Merwick Á, et al. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(5):543-54. doi: 10.1136/jnnp-2018-319481
65. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. 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;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
66. Tavtigian SV, Harrison SM, Boucher KM, Biesecker LG. Fitting a naturally scaled point system to the ACMG/AMP variant classification guidelines. *Hum Mutat.* 2020;41(10):1734-7. doi: 10.1002/humu.24088

67. Durkie M, Cassidy EJ, Berry I, Owens M, Turnbull C, Taylor RW, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2024.
68. Brandt T, Sack LM, Arjona D, Tan D, Mei H, Cui H, et al. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med.* 2020;22(2):336-44. doi: 10.1038/s41436-019-0655-2
69. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med.* 2020;22(2):245-57. doi: 10.1038/s41436-019-0686-8
70. Chen Z, Morris HR, Polke J, Wood NW, Gandhi S, Ryten M, et al. Repeat expansion disorders. *Pract Neurol.* 2025;25(3):204-16. doi: 10.1136/pn-2023-003938
71. Goldman JS. Predictive genetic counseling for neurodegenerative diseases: past, present, and future. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(7):a036525. doi: 10.1101/cshperspect.a036525
72. Wojcik MH, Reuter CM, Marwaha S, Mahmoud M, Duyzend MH, Barseghyan H, et al. Beyond the exome: What's next in diagnostic testing for Mendelian conditions. *Am J Hum Genet.* 2023;110(8):1229-48. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.06.009
73. Yim J, Park KS, Seo EJ. Global perspectives on managing incidental and secondary findings in genomic testing: a comprehensive review of policies, implementation challenges, and stakeholder perspectives. *Ann Lab Med.* 2026;46(1):16-31. doi: 10.3343/alm.2025.0134
74. Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers kb, Chung WK, Gollob MH, et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2025;27(8):101454. doi: 10.1016/j.gim.2025.101454