

Nuevas variantes patogénicas heterocigotas compuestas en el gen *LAMA1* asociadas al síndrome de Poretti-Boltshauser

Novel Compound Heterozygous Pathogenic Variants in the *LAMA1* Gene associated with Poretti-Boltshauser Syndrome

Novas variantes patogênicas heterozigóticas compostas no gene *LAMA1* associadas à síndrome de Poretti-Boltshauser

José Luis Estela-Zape^{1*}

Lina Johanna Moreno-Giraldo²

Daniela Arturo-Terranova³

José María Satizábal-Soto⁴

Recibido: 11 de septiembre de 2024 • **Aprobado:** 19 de enero de 2026

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.14591>

Para citar este artículo: Estela-Zape JL, Moreno-Giraldo LJ, Arturo-Terranova D, Satizábal-Soto JM. Nuevas variantes patogénicas heterocigotas compuestas en el gen *LAMA1* asociadas al síndrome de Poretti-Boltshauser. Rev Cienc Salud. 2026;24(2):1-12. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.14591>

- 1 Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali (Cali, Colombia). Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle (Cali, Colombia).
- 2 Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle (Cali, Colombia). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre (Cali, Colombia). Grupo de Enfermedades Congénitas del Metabolismo.
- 3 Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali (Cali, Colombia). Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle (Cali, Colombia). Grupo de Enfermedades Congénitas del Metabolismo.
- 4 Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle (Cali, Colombia). Grupo de Enfermedades Congénitas del Metabolismo.

José Luis Estela-Zape, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5012-5555>

Lina Johanna Moreno-Giraldo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2182-3757>

Daniela Arturo-Terranova, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5914-0601>

José María Satizábal-Soto, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-6664>

* Autor de correspondencia: jose.estela55@gmail.com

Resumen

Introducción: el síndrome de Poretti-Boltshauser (PTBHS) es un trastorno autosómico recesivo, cuyas manifestaciones incluyen hipoplasia del vermis cerebeloso, discapacidad intelectual con apraxia oculomotora, displasia y quistes cerebelosos. El fenotipo se origina a partir de variantes patogénicas en el gen *LAMA1*, responsable de codificar la proteína laminina α -1. **Objetivo:** describir y reportar a la literatura mundial el caso clínico de un lactante menor con PTBHS. **Caso clínico:** se presenta el caso de un lactante menor, quien presentó apneas, síntomas de respiratorios y características físicas distintivas. Los estudios de imagen revelaron anomalías cerebrales, como agenesia del cuerpo caloso y ventriculomegalia. Se le realizó una secuenciación genómica completa y se identificaron dos mutaciones en el gen *LAMA1* (p.Arg2128Trp y p.Pro839Ser), no descritas en la literatura, ni reportadas en bases de datos poblacionales como Clinvar o gnomAD. El análisis bioinformático sugirió que estas variantes eran patogénicas y estaban asociadas con los síntomas clínicos observados, como la hipoplasia del vermis cerebeloso, la discapacidad intelectual y las anomalías cerebelosas. **Conclusión:** se presenta la primera correlación fenotipo/genotipo documentada en un lactante con PTBHS. Se resalta la importancia de llevar a cabo estudios genómicos que incluyan la bioinformática y la reclasificación de significancia de las variantes genéticas encontradas en estudios moleculares, teniendo en cuenta la clínica y demás ayudas diagnósticas paraclínicas que permitan instaurar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado basado en la medicina 4P (personalizada, predictiva, preventiva y participativa).

Palabras clave: agenesia del cuerpo caloso; laminina; secuenciación del exoma completo; bioinformática; medicina de precisión; genómica.

Abstract

Introduction: Poretti-Boltshauser syndrome (PTBHS) is an autosomal recessive disorder, whose manifestations include hypoplasia of the cerebellar vermis, intellectual disability with oculomotor apraxia, dysplasia, and cerebellar cysts. The phenotype originates from pathogenic variants in the *LAMA1* gene, responsible for encoding the Laminin alpha-1 protein. **Objective:** To describe and report to the world literature the clinical case of a young infant with PTBHS. **Clinical case:** a case of a minor infant is reported, who presented apneas, respiratory symptoms and distinctive physical characteristics. Imaging studies revealed brain abnormalities, such as agenesis of the corpus callosum and ventriculomegaly. Complete genomic sequencing was performed, identifying two mutations in the *LAMA1* gene (p.Arg2128Trp and p.Pro839Ser), which have not been described in the literature, nor reported in population databases such as Clinvar or gnomAD. Bioinformatic analysis suggested that these variants were pathogenic and associated with the observed clinical symptoms, such as hypoplasia of the cerebellar vermis, intellectual disability, and cerebellar abnormalities. **Conclusion:** The first documented phenotype/genotype correlation in an infant with PTBHS is represented. The importance of genomic studies that include bioinformatics and the reclassification of the significance of the genetic variants found in molecular studies is highlighted, considering the clinical and other paraclinical diagnostic aids that allow establishing a timely diagnosis and adequate treatment based on 4P medicine (personalized, predictive, preventive and participatory).

Keywords: agenesis of the corpus callosum; laminin; whole exome sequencing; bioinformatics; precision medicine; genomics.

Resumo

A síndrome de Poretti-Boltshauser (PTBHS) é uma doença autossômica recessiva, cujas manifestações incluem hipoplasia do verme cerebelar, deficiência intelectual com apraxia oculomotora, displasia e cistos cerebelares. O fenótipo origina-se de variantes patogênicas no gene *LAMA1*, responsável pela codificação da proteína Laminina alfa-1. **Objetivo:** descrever e relatar o caso de um lactente menor com PTBHS e

contribuir para a literatura internacional. *Caso clínico*: relata-se o caso de um lactente menor, que apresentou apneias, sintomas respiratórios e características físicas distintas. Os estudos de imagem revelaram anomalias cerebrais, como agenesia do corpo caloso e ventriculomegalia. Realizou-se sequenciamento genômico completo, identificando duas mutações no gene *LAMA1* (p.Arg2128Trp e p.Pro839Ser), que não tinham sido descritas na literatura nem relatadas em bancos de dados populacionais como ClinVar ou gnomAD. A análise bioinformática sugeriu que essas variantes eram patogênicas e estavam associadas aos sintomas clínicos observados, como hipoplasia do verme cerebelar, deficiência intelectual e anormalidades cerebelares. *Conclusão*: a primeira correlação fenótipo/genótipo documentada em uma criança com PTBHS está relatada. Destaca-se a importância dos estudos genômicos que incluem a bioinformática e a reclassificação do significado das variantes genéticas encontradas nos estudos moleculares, considerando as ajudas de diagnóstico clínico e paraclínico que permitem estabelecer um diagnóstico precoce e um tratamento adequado, com base nos princípios da medicina 4P (personalizada, preditiva, preventiva e participativa).

Palavras-chave: agenesia do corpo caloso; laminina; sequenciamento do exoma completo, bioinformática; medicina de precisão; genômica.

Introducción

En neurología pediátrica, los síndromes se presentan con gran variedad de manifestaciones clínicas, relacionadas con alteraciones en el genotipo y el fenotipo, ocasionadas por una variación secuencial en el ADN. Esta condición permite presentar cambios en las propiedades fisiológicas, bioquímicas, morfológicas y cognitivas en los pacientes (1).

El síndrome de Poretti-Boltshauser (PTBHS) (MIM #615960) es una condición extremadamente rara que se reportó inicialmente en 2014 (2). Se trata de un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por una variante molecular en el sitio de unión del gen *LAMA1*, el cual codifica la proteína laminina α -1 (3).

Las lamininas son una familia de glucoproteínas presentes en la matriz extracelular con una estructura heterotrimérica conformada por cadenas α , β y γ . Estas proteínas forman el componente principal de la membrana basal, la cual tiene como proceso fisiológico la diferenciación, la migración, la señalización y el crecimiento de neuronas, dendritas o axones en el sistema nervioso (4).

Variantes patogénicas asociadas al gen *LAMA1* se han relacionado con el PTBHS, y esto conlleva una serie enfermedades neurooftalmológicas raras con condiciones fenotípicas que incluyen discapacidad cognitiva, ataxia o displasia cerebelosa, hidrocefalia, quistes cerebelosos, apraxia oculomotora, retinopatía y retraso en el desarrollo neuromotor y del lenguaje (5). Esta afección también genera malformaciones en la corteza cerebral y el cerebelo, que comprenden una amplia gama de defectos del desarrollo asociadas con anomalías del tronco encefálico, aparecidas en el primer mes de vida. Sin embargo, para las manifestaciones clínicas se han establecido criterios diagnósticos en función de los hallazgos de las resonancias magnéticas

(RM) o tomografías computarizadas (TAC) de cerebro, los cuales están basados únicamente por el fenotipo de la neuroimagen u otras malformaciones caracterizadas por hallazgos como agrandamiento de ventrículos, deformaciones corticales, displasias, quistes o incluso hipoplasias cerebelosas (6,7).

Las técnicas de neuroimagen, junto con el análisis molecular y bioinformático, han permitido correlacionar y mejorar la exactitud del diagnóstico, por medio de la identificación de las variantes patogénicas causales en la expresión del genotipo-fenotipo presente en los pacientes. Este diagnóstico oportuno permite brindar un tratamiento específico en aquellos que padecen la enfermedad (6,8).

La prevalencia de este síndrome es limitada y rara. En el mundo es de <1/1 000 000 nacidos vivos (9). De acuerdo con Geerts et al. (10), hasta la fecha se han informado en la literatura 41 pacientes afectados por PTBHS alrededor de todo el mundo. En Latinoamérica, y específicamente en Colombia, no se cuenta con un reporte de pacientes con PTBHS, y la patología tampoco se encuentra incluida dentro del listado de enfermedades huérfanas de Colombia (11). Asimismo, la evidencia científica está condicionada por la baja prevalencia de los pacientes.

A partir de lo anterior, los objetivos del artículo son, por un lado, describir y reportar a la literatura mundial el caso clínico de un lactante menor con PTBHS; por el otro, concienciar al personal de salud sobre la importancia y relevancia de la genómica en el diagnóstico precoz de una patología de origen genético, compleja, polimalformativa, multisistémica, basándonos en la medicina 4P (personalizada, predictiva, preventiva y participativa).

Caso clínico

El caso corresponde a un lactante menor, de 44 días de nacido, producto del tercer embarazo de padres no consanguíneos, sin historia familiar de enfermedades genéticas o metabólicas, sin antecedentes de exposición a tóxicos ni teratógenos durante el embarazo. Nacido a las 37 semanas, por restricción del crecimiento intrauterino tipo I, su peso al nacer fue de 1985 gramos, con una talla de 41 centímetros y APGAR 9/10. En el examen físico se identificó retrognatia, cuello corto e hipertelorismo, superposición de dedos de manos y pie equino varo bilateral.

El bebé presentó un cuadro de eventos paroxísticos, apneas frecuentes y posibles estados epilépticos asociados con marcada desaturación y cianosis. Por ello, requirió ventilación mecánica invasiva, un adecuado destete progresivo y posterior sistema de bajo flujo por máscara simple, hasta cuando tolerara pulsioximetrías en reposo del 90 %-93 %.

Estudios diagnósticos de TAC y RM cerebral informaron agenesia del cuerpo calloso, que condicionaba ventriculomegalia con signos de colpocefalia y quiste aracnoideo en la fosa posterior; además, electroencefalograma y ecocardiograma normales. El paciente cursaba

con enfermedad multisistémica, polimalformativa, con episodios recurrentes de apneas y riesgo de arresto cardíaco de origen pulmonar de manera imprevisible; por ello, requería un diagnóstico específico, a fin de instaurar un tratamiento dirigido, pautas de seguimiento y pronóstico. Por la complejidad del caso, se solicitó asesoramiento genético y se envió a estudio molecular de enfermedades mediante un panel de epilepsias y ataxias para descartar alteraciones en su ADN, que le permitiera a la familia contar con un diagnóstico preciso, un tratamiento dirigido, seguimiento y pronóstico del paciente.

Pruebas moleculares

Al bebé se le extrajo ADN a partir de un hisopo bucal (*SWAB testing*). La captura de regiones blanco se ejecutó usando sondas marcadas para un panel de aproximadamente 250 genes asociados a epilepsias y ataxias. La secuenciación de nueva generación se realizó utilizando la tecnología Illumina.

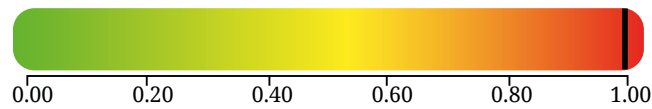
El alineamiento e identificación de variantes patogénicas se llevó a cabo mediante protocolos bioinformáticos, cuya referencia fue la versión GRCh38 del genoma humano. Los archivos BAM alineados se procesaron en el programa ExomeDepth, un paquete R de análisis bioinformático, destinado a identificar variantes en el número de copias. También se usó gnomAD, para referenciar la frecuencia alélica de las variantes.

Con los resultados, se procedió al análisis bioinformático y de predicción del efecto funcional de las variantes encontradas. Para analizar las variantes reportadas se utilizaron los *softwares* bioinformáticos: Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>), PRO-VEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>), el predictor UMD (<http://umd-predictor.eu/>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>) (figura 1), Human Splicing Finder (<http://umd.be/Redirect.html>), EIGEN (<http://www.columbia.edu/~ii2135/eigen.html>), DANN (<https://maayanlab.cloud/datasets2tools/landing/tool/DANN>), FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>), Clinvar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) y PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>). Con ellos se buscó predecir el posible impacto de la sustitución de los aminoácidos arginina 2128 por triptófano y prolina 839 por serina en la estructura y función de la proteína humana, utilizando métodos basados en consideraciones físicas y comparativas sencillas. La nomenclatura utilizada para nombrar las variantes se basó en las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica y la Asociación de Patología Molecular.

A. Proteína: P25391. Posición: 2128

Predicción: Confianza

Se predice que la variante probablemente patogénica con una puntuación de 1.000 (sensibilidad: 0.00; especificidad: 1.00)



B. Proteína: P25391. Posición: 839

Predicción/Confianza

Se predice que la variante probablemente patogénica con una puntuación de 1.000 (sensibilidad: 0.00; especificidad: 1.00)

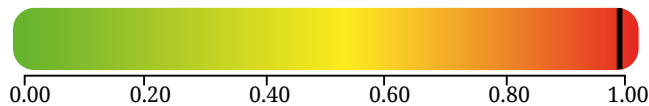


Figura 1. Visualización de la patogenicidad en el gen *LAMA1* en Polyphen-2

El resultado de la prueba molecular evidenció una heterocigosis compuesta en el gen *LAMA1* (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Panel de genes asociados a epilepsias y ataxias metodología NGS + CNV

Gen	Posición	Variación	Cambio proteico	Copias
<i>LAMA1</i>	Chr18:6.976.044	G>A	p.Arg2128Trp	Heterocigosis*
<i>LAMA1</i>	Chr18:7.023.350	G>A	p.Pro839Ser	Heterocigosis*

* Heterocigosis hace referencia a la condición en la que un individuo lleva dos alelos diferentes en un gen (*LAMA1*), lo que implica que un par de cromosomas homólogos porte una versión diferente del gen.

Tabla 2. Significancia clínica de las variantes del gen *LAMA1* de acuerdo con los programas *in silico*

Variante	Human Splicing Finder	UMD-predictor	Polyphen	Provean	SIFT	EIGEN	DANN	Mutation Taster	FATHMM
p.Arg2128Trp	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Vous	Patogénica
p.Pro839Ser	Patogénico	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Patogénica	Vous	Vous	Benigna

* La importancia clínica de las variantes del gen *LAMA1* se fundamenta en la evaluación mediante programas *in silico*, que permiten predecir posibles efectos funcionales y estructurales de estas variantes a nivel molecular.

En el presente caso, el paciente presenta dos variantes:

- La variante chr18:6.976.044 G>A (o alternativamente c.6382C>T-ENST00000389658), que promueve la sustitución del aminoácido arginina en el codón 2128 por triptófano (p.Arg-2128Trp). La arginina en la posición 2128 está altamente conservada en las diversas especies biológicas y los programas computacionales de predicción *in silico* de patogenicidad sugieren que su sustitución por triptófano sea potencialmente deletérea (12). Esta variante es bastante rara y está presente en heterocigosis en 3 entre cerca de 125 000 individuos de bancos poblacionales y no se había descrito previamente en la literatura (13).
- La variante chr18:7.023.350 G>A (o alternativamente c.2515C>T-ENST00000389658), que promueve la sustitución del aminoácido prolina en el codón 839 por serina (p.Pro839Ser). La prolina en la posición 839 está altamente conservada en las diversas especies biológicas; por ello, programas computacionales de predicción *in silico* de patogenicidad sugieren que su sustitución por serina sea potencialmente deletérea. Esta variante es rara; está presente en heterocigosis en 179 entre cerca de 141 000 individuos de bancos poblacionales y no se había descrito previamente en la literatura (14).

Discusión

El gen *LAMA1* codifica una de las subunidades α -1 de laminina. Las lamininas son una familia de glucoproteínas de la matriz extracelular que tienen una estructura heterotrimérica formada por una cadena α , β y γ . Estas proteínas constituyen un componente principal de la membrana basal y se han implicado en una amplia variedad de procesos biológicos que incluyen la adhesión celular, la diferenciación, la migración, la señalización, el crecimiento de neuritas y la metástasis.

Variantes patogénicas en homocigosis o en heterocigosis compuesta en el gen *LAMA1* están asociadas a PTBHS (OMIM# 615960), caracterizado clínicamente por anomalías cerebelosas (displasia, quistes corticales/subcorticales e hipoplasia de vermis), además de alta miopía, distrofia de retina y movimientos oculares anormales (principalmente apraxia oculomotora y estrabismo). Los individuos afectados pueden presentar atraso del desarrollo motor y del habla, por la condición de patrón de herencia autosómica recesiva, causada por la presencia de variantes patogénicas (10).

La manifestación del PTBHS es un evento excepcionalmente raro, con pocos casos documentados en la literatura que describan pacientes con PTBHS y hallazgos de imágenes prenatales compatibles o pruebas moleculares. Con respecto a los casos publicados de pacientes con heterocigosis compuesta en *LAMA1*, se conoce el reporte de Aldinger et al. (15), en 7 pacientes de 5 familias no relacionadas con el PTBHS (PTBHS; 615960), donde los autores identificaron

variantes homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *LAMA1*. Todas las variantes dieron como resultado una terminación prematura o un defecto de empalme, consistente con una pérdida de función.

Las variantes patogénicas se encontraron mediante secuenciación del exoma completo. No se realizaron estudios funcionales de las variantes ni estudios en células de pacientes. El fenotipo se caracterizó por displasia cerebelosa, atrofia del vermis cerebeloso, quistes cerebelosos en la mayoría de los pacientes, miopía alta, distrofia retiniana variable y anomalías en el movimiento ocular. Todos los pacientes tenían retraso en el desarrollo motor y la mayoría tenía retraso en el habla, aunque la función cognitiva era variable. Aldinger et al. (15) notaron que las variantes en otros genes que codifican la laminina (*LAMB1* y *LAMC3*) dan como resultado un espectro de malformaciones cerebrales.

Vilboux et al. (16) informaron 3 casos de pacientes con heterocigosis compuesta para el gen *LAMA1*: un paciente masculino de 21 años, que presentó las variantes c.6701delC y c.768+1G>A, c.8557-1G>C con antecedentes de retraso motor y del habla, secundaria graduada, marcha de base levemente ancha; su hermana, de 26 años, c.6701delC y c.768+1G>A, c.8557-1G>C, con retraso leve en la motricidad y el habla, marcha de base levemente ancha, graduada de la escuela secundaria, y un caso aislado de una niña de 8 años con reporte molecular de heterocigosis compuesta c.2160T>A c.5985_5991del con desarrollo motor retrasado.

Del mismo modo, Masson et al. (17) reportaron el caso de una bebé de 30 meses de edad con retardo en el desarrollo psicomotor, ataxia, características autistas, displasia cerebelar e hipoplasia del vermis, a quien se le realizó un estudio de exoma completo y se le reportaron las variantes en heterocigosis compuesta p.R2921* y delección del exón 62-63 en el gen *LAMA1* (14). Marlow et al. (3) notificaron un caso de dos hermanos menores de 5 años con diagnóstico de PTBHS, con variantes heterocigotas compuestas en *LAMA1* (c.664C>T-c.2331C>G; p.Arg222*-p.Tyr777*) que presentaban retraso en el neurodesarrollo y exhibieron un fenotipo retiniano similar a la vitreorretinopatía exudativa familiar (FEVR) con avascularidad retiniana generalizada, y en un hermano, neovascularización retiniana. Estos casos sugirieron un papel para *LAMA1* en la enfermedad vascular de la retina y como un nuevo *locus* potencial para FEVR (12,18,19).

Conclusión

Al revisar la evidencia científica reportada en la literatura nacional y latinoamericana a la fecha (10), se concluye que es el primer caso reportado de un lactante menor, en quien se estableció una correlación fenotipo/genotipo con el PTBHS, al presentar en el estudio genético dos variantes heterocigotas compuestas de significancia clínica patogénica,

posterior a la reclasificación de significancia según los lineamientos del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica y la Asociación de Patología Molecular para el gen *LAMA1*.

Por tal manera, es importante reconocer que la penetrancia de todas las enfermedades genéticas es diferente y la importancia de estudios genómicos que incluyan la bioinformática y la reclasificación de significancia de las variantes genéticas encontradas en estudios moleculares, teniendo en cuenta la clínica y demás ayudas diagnósticas paraclínicas que permitan instaurar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado basado en la medicina 4P.

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 y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: los autores aseguran haber seguido los protocolos de confidencialidad de su institución en cuanto a la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: se obtuvo el consentimiento informado del paciente mencionado en el artículo. El representante legal del paciente aceptó el uso de información personal, fotografía e imágenes clínicas para la presentación de un caso clínico con propósitos académicos y científicos. Los autores aseguran que no se incluyen datos identificativos del paciente en el artículo y han seguido procedimientos estrictos, obteniendo el asentimiento informado de acuerdo con las directrices del Instituto de Genética Médica Genomics.

Agradecimientos

Al paciente y familiar, por permitir la publicación del caso, y a las instituciones de educación superior, que permiten la formación continua de los estudiantes y docentes en el área de la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Financiación

La presente investigación no tuvo financiación.

Contribución de los autores

José Luis Estela-Zape: conceptualización, investigación, análisis formal y redacción. Lina Johanna Moreno-Giraldo: análisis formal, investigación y validación. Daniela Arturo-Terranova: curación de datos, investigación, metodología y *software*. José María Satizábal-Soto: conceptualización, curación de datos y administración del proyecto.

Referencias

1. Meena M, Swapnil P, Barupal T, et al. Phenotype. En: Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior. Springer; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_500-1
2. Poretti A, Häusler M, von Moers A, et al. Ataxia, intellectual disability, and ocular apraxia with cerebellar cysts: a new disease? Cerebellum. 2014;13:79-88. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0521-8>
3. Marlow E, Chan RVP, Oltra E, et al. Retinal avascularity and neovascularization associated with LAMA1 mutation in Poretti-Boltshauser syndrome. JAMA Ophthalmol. 2018;136(1):96-7. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.5060>
4. Schiff ER, Aychoua N, Nutan S, et al. Variability of retinopathy consequent upon novel mutations in LAMA1. Ophthalmic Genet. 2022;43(5):671-8. <https://doi.org/10.1080/13816810.2022.2076283>
5. Micalizzi A, Poretti A, Romani M, et al. Clinical, neuroradiological and molecular characterization of cerebellar dysplasia with cysts (Poretti-Boltshauser syndrome). Eur J Hum Genet. 2016;24(9):1262-7. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.19>
6. Poretti A, Boltshauser E, Doherty D. Cerebellar hypoplasia: differential diagnosis and diagnostic approach. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014;166C(2):211-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31398>
7. Jissendi-Tchofo P, Severino M, Nguema-Edzang B, et al. Update on neuroimaging phenotypes of mid-hindbrain malformations. Neuroradiology. 2015;57(2):113-38. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1431-2>
8. Moreno-Giraldo LJ, Estela-Zape JL, Arturo-Terranova D, et al. Análisis clínico, molecular y bioinformático de paciente con enfermedad de Cori-Forbes en el Suroccidente Colombiano. Rev Asoc Colomb Cienc Biol. 2022;1(34):10-17. <https://doi.org/10.47499/revistaaccb.v1i34.252>

9. Kurek M, Åkesson E, Yoshihara M, et al. Spermatogonia loss correlates with LAMA1 expression in human prepubertal testes stored for fertility preservation. *Cells*. 2021;10(2):241. <https://doi.org/10.3390/cells10020241>
10. Geerts C, Sznajer Y, D'haenens E, et al. Phenotypic spectrum of patients with Poretti-Boltshauser syndrome: patient report of antenatal ventriculomegaly and esophageal atresia. *Eur J Med Genet*. 2023;66(2):104692. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104692>
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0000023 de 2023.
12. Powell L, Olinger E, Wedderburn S, et al. Identification of LAMA1 mutations ends diagnostic odyssey and has prognostic implications for patients with presumed Joubert syndrome. *Brain Commun*. 2021;3(3):fcab163. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab163>
13. Kamate M, Goudar N, Hattiholi V. Antenatal presentation and supratentorial brain abnormalities in a child with Poretti-Boltshauser syndrome. *Brain Dev*. 2022;44(2):139-41. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.09.010>
14. Serrallach BL, Orman G, Boltshauser E, et al. Neuroimaging in cerebellar ataxia in childhood: a review. *J Neuroimaging*. 2022;32(5):825-51. <https://doi.org/10.1111/jon.13017>
15. Aldinger KA, Mosca SJ, Tetreault M, et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy. *Am J Hum Genet*. 2014;95:227-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.07.007>
16. Vilboux T, Malicdan MCV, Chang YM, et al. Cystic cerebellar dysplasia and biallelic LAMA1 mutations: a lamininopathy associated with tics, obsessive compulsive traits and myopia due to cell adhesion and migration defects. *J Med Genet*. 2016;53:318-29. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103416>
17. Masson R, Piretti E, Pellegrin S, et al. Early-onset head titubation in a child with Poretti-Boltshauser syndrome. *Neurology*. 2017;88:1478-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003823>
18. Faizi N, Casteels I, Termote B, et al. High myopia and vitreal veils in a patient with Poretti-Boltshauser syndrome due to a novel homozygous LAMA1 mutation. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(5):653-7. <https://doi.org/10.1080/13816810.2022.2068045>
19. Elmas M, Gogus B, Solak M. Understanding what you have found: a family with a mutation in the LAMA1 gene with literature review. *Clin Med Insights Case Rep*. 2020;13:1-6. <https://doi.org/10.1177/1179547620948666>