



**XVII Congreso Colombiano y
XI Congreso Internacional de Genética Humana**



Avances en la genética y sus aplicaciones en la era de las ómicas

Junio 14 al 16 de 2023
Fórum UPB Medellín - Colombia



Enfermedades Neurogenéticas: ¿Son tan raras en nuestro medio?

SANDRA CATALINA MESA RESTREPO

Pediatra – Neuróloga Infantil
Medellin, junio 15 2023

Declaración de conflictos de interés

- No poseo conflictos de interés para la realización de esta conferencia
- He participado como speaker y consultor con BIIB Colombia, Biomarin, Mitotherapies, Danone, Biopass, PTC, Novartis y Roche.
- Las fotos y videos de los pacientes son presentados con autorización escrita de sus padres.



Contenido

Introducción

Neurogenética

Situación actual

Equipo de trabajo

Experiencia local

Conclusiones



Introducción



- Se estima que en el mundo existen entre 5 000 y 7 000 enfermedades huérfanas
- En Colombia, la Ley 1392 de 2010 reconoce las enfermedades huérfanas como de especial interés y adopta normas tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado
- El artículo 140 de la Ley 1438 de 2011 se definen las enfermedades huérfanas como: *“aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas”*

Tabla 1. Tendencia en la notificación de enfermedades huérfanas según entidad territorial de residencia, Colombia, 2019 a 2022

Entidad territorial	2019	2020	2021	2022		Tendencia	Variación 2021-2022	
				Casos	%		Casos	%
Antioquia	4243	2892	3357	4376	30,9		1019	30,4
Bogotá	4776	2830	2652	2475	17,5		-177	-6,7
Cali	1758	1138	1145	1413	10,0		268	23,4
Valle del Cauca	581	389	459	538	3,8		79	17,2
Cundinamarca	681	532	577	493	3,5		-84	-14,6
Risaralda	379	223	455	440	3,1		-15	-3,3
Caldas	416	290	502	405	2,9		-97	-19,3
Boyacá	268	184	272	383	2,7		111	40,8
Santander	554	410	339	371	2,6		32	9,4
Norte Santander	348	331	367	338	2,4		-29	-7,9
Córdoba	218	216	216	288	2,0		72	33,3
Nariño	150	161	257	285	2,0		28	10,9
Barranquilla	329	228	229	280	2,0		51	22,3
Cauca	371	227	254	280	2,0		26	10,2
Cartagena	478	162	204	252	1,8		48	23,5
Quindío	158	134	181	240	1,7		59	32,6
Tolima	232	247	233	210	1,5		-23	-9,9
Huila	191	163	166	122	0,9		-44	-26,5
Atlántico	128	139	90	121	0,9		31	34,4
Meta	145	103	109	120	0,8		11	10,1
Cesar	158	111	85	107	0,8		22	25,9
Bolívar	88	53	76	100	0,7		24	31,6
Sucre	110	64	78	75	0,5		-3	-3,8
Chocó	76	38	69	74	0,5		5	7,2
La Guajira	41	31	30	62	0,4		32	106,7
Santa Marta	58	69	76	50	0,4		-26	-34,2
Buenaventura	68	53	59	49	0,3		-10	-16,9
Magdalena	15	21	26	37	0,3		11	42,3
Caquetá	29	32	42	36	0,3		-6	-14,3
Putumayo	30	24	30	34	0,2		4	13,3
Casanare	53	40	16	29	0,2		13	81,3
Arauca	29	23	19	26	0,2		7	36,8
Guaviare	8	8	8	9	0,1		1	12,5
Vaupés	0	3	0	8	0,1		8	100,0
San Andrés	7	12	12	5	0,0		-7	-58,3
Amazonas	3	3	4	4	0,0		0	0,0
Guainía	6	4	4	2	0,0		-2	-50,0
Vichada	4	7	1	2	0,0		1	100,0
País	17187	11595	12699	14139	100		1440	11,3

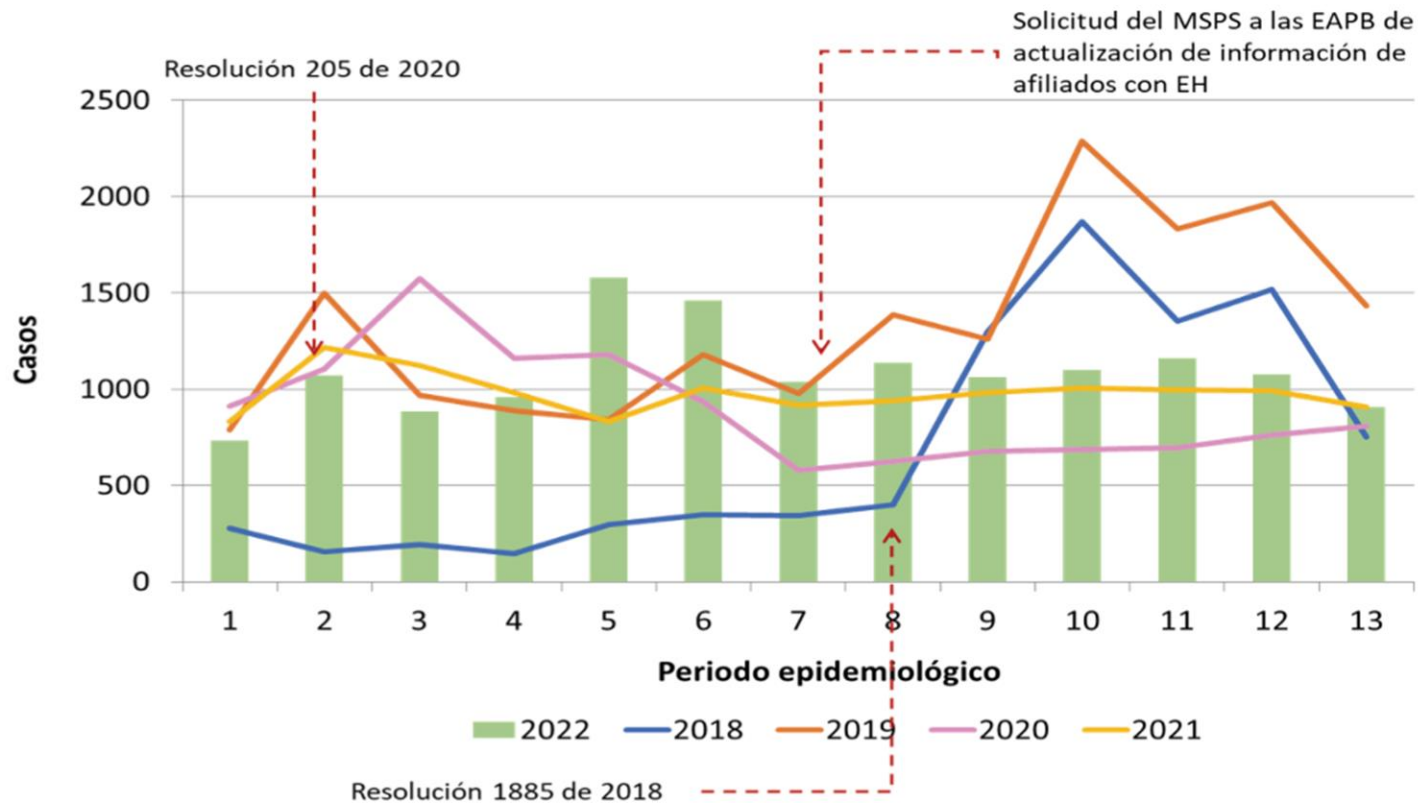
Fuente: Instituto Nacional de Salud, Sivigila 2019-2022 (datos preliminares)

Tabla 2. Proporción de enfermedades huérfanas notificadas al Sivigila según Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10, Colombia, 2016 a 2022

Capítulo	Casos	%
Enfermedades del sistema nervioso	17373	25,1
Enfermedades de la sangre, órganos hematopoyéticos y trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	10989	15,9
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	10372	15,0
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	7244	10,5
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	6412	9,3
Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo	4980	7,2
Enfermedades del aparato digestivo	4110	5,9
Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	2098	3,0
Enfermedades del sistema circulatorio	1632	2,4
Enfermedades del sistema respiratorio	1104	1,6
Enfermedades del ojo y sus anexos	623	0,9
Neoplasias	585	0,8
Trastornos mentales y del comportamiento	208	0,3
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa	193	0,3
Enfermedades del aparato genitourinario	147	0,2
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	34	0,0
Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas	5	0,0
Sin clasificar	1027	1,5
Total	69136	100

Fuente: Instituto Nacional de Salud, Sivigila 2016-2022 (datos preliminares)

Figura 1. Comportamiento de la notificación de enfermedades huérfanas al Sivigila según año y periodo epidemiológico. Colombia, 2018 a 2022



Fuente: Instituto Nacional de Salud, Sivigila 2018-2022 (datos preliminares)

BES

Boletín Epidemiológico Semanal



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD



MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL

Semana epidemiológica 08
19 al 25 de febrero de 2023

Comportamiento de la notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) de las enfermedades huérfanas-Raras, Colombia, 2016 a 2022

DÍA MUNDIAL
enfermedades
huérfanas

28
febrero

En Colombia las **enfermedades huérfanas** se definen como aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas. Ley 1438 de 2011

De 2016 a 2022 se han notificado a Sivigila

69136

Las enfermedades notificadas con mayor frecuencia son:

- Esclerosis Múltiple
- Síndrome de Guillain-Barre
- Reumatismo psoriásico
- Enfermedad de Von Willebrand
- Déficit congénito del factor VIII

Comportamiento de la notificación al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) de las enfermedades huérfanas-Raras



Comportamiento de la notificación de defectos congénitos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), Colombia, 2012 a 2022



Situación nacional
Los eventos en salud pública con mayor frecuencia y el cumplimiento de la notificación de las entidades territoriales.



Mortalidad
Número de casos notificados al Sivigila, por eventos de interés en salud pública



Eventos trazadores
Vigilancia en el comportamiento rutinario, siendo un indicador de brotes o emergencias en salud pública.



Anexo protocolo enfermedades huérfanas raras 2023

Inicio Insertar Dibujar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista ¿Qué deseas? Comentarios Compartir

Pegar Arial 9 A⁺ A⁻ General Insertar Eliminar Formato Ajustar texto Combinar y centrar Formato condicional Dar formato como tabla Estilos de celda Ordenar y filtrar Buscar y seleccionar Analizar datos

C2815

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
	Número de identificación de la enfermedad huérfana	Nombre de la Enfermedad Huérfana (v. 4.0)	Código Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)	Código ORPHA	Código OMM	Especialidades sugeridas para el diagnóstico	Tipo de Confirmación	Código CUPS (NO APLICA si la confirmación es por Clínica)	Descripción CUPS (Resolución 2077 de 2021)	Tipo de Prueba Diagnóstica	Observaciones	Estatus
1												
2	1	3MC Síndrome de Deficiencia COLECT1	O878	293843	248340	Genética	Clinica y Procedimiento			Confirmatoria	NO APLICA CUPS. La patología requiere para el	EN VERSI
3	1	3MC Síndrome de Deficiencia COLECT1	O878	293843	248340	Genética	Clinica y Procedimiento	908412	ESTUDIO MOLECULAR DE ENFERME	Altern	Estudio molecular del gen COLECT1	EN VERSI
4	2	3-metilcrotonil glicinuria	E711	6	210200	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Confirmatoria		EN VERSI
5	2	3-metilcrotonil glicinuria	E711	6	210200	Genética	Procedimiento	908412	ESTUDIO MOLECULAR DE ENFERME	Altern		EN VERSI
6	3	Síndrome Ablefaron macrostomía	O870	920	200110	Genética, Maxilofacial	Clinica			Confirmatoria	NO APLICA CUPS. La patología requiere para el	EN VERSI
7	4	Abascos asépticos sensibles a corticosteroides	O898	54251		En revisión Medicina interna, Infectología	Clinica			Confirmatoria	NO APLICA CUPS. La patología requiere para el	EN VERSI
8	5	Síndrome de Acalasia microcefalia	O395	929	200450	Ortopedia, Neurocirugía, Genética	Clinica			Confirmatoria	NO APLICA CUPS. La patología requiere para el	EN VERSI
9	6	Acalasia primaria	K220	930	200400	Gastroenterología, Cx general	Clinica			Confirmatoria	NO APLICA CUPS. La patología requiere para el	EN VERSI
10	7	Acatalsémia	E803	926	614097	Genética, Hematología	Clinica			Confirmatoria	NO APLICA CUPS. La patología requiere para el	EN VERSI
11	8	Aceruloplasminemia	G230	48818	604290	Genética, Neurología	Procedimiento	903416	CERULOPLASMINA SEMIAUTOMATIZ	Confirmatoria		EN VERSI
12	8	Aceruloplasminemia	G230	48818	604290	Genética, Neurología	Procedimiento	903417	CERULOPLASMINA AUTOMATIZADA	Confirmatoria		EN VERSI
13	8	Aceruloplasminemia	G230	48818	604290	Genética, Neurología	Procedimiento	908420	ESTUDIOS MOLECULARES DE GENE	Altern		EN VERSI
14	9	Acidemia 3-OH-3ME-glutarica	E723	20	246450	Genética	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		EN VERSI
15	9	Acidemia 3-OH-3ME-glutarica	E723	20	246450	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		EN VERSI
16	10	Acidemia butírica	E711	79159	611283	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Confirmatoria		EN VERSI
17	10	Acidemia butírica	E711	79159	611283	Genética	Procedimiento	908420	ESTUDIOS MOLECULARES DE GENE	Altern		EN VERSI
18	11	Acidemia cadena media	E711	En revisión	En revisión	Genética	Clinica			Confirmatoria	NO APLICA CUPS. La patología requiere para el	EN VERSI
19	12	Acidemia glutarica I	E713	25	231670	Genética	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		EN VERSI
20	12	Acidemia glutarica I	E713	25	231670	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Confirmatoria		EN VERSI
21	12	Acidemia glutarica I	E713	25	231670	Genética	Procedimiento	908412	ESTUDIO MOLECULAR DE ENFERME	Altern		EN VERSI
22	13	Acidemia glutarica II	E713	26791	231680	Genética, Pediatría, Neurología	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		EN VERSI
23	13	Acidemia glutarica II	E713	26791	231680	Genética, Pediatría, Neurología	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Confirmatoria		EN VERSI
24	13	Acidemia glutarica II	E713	26791	231680	Genética, Pediatría, Neurología	Procedimiento	908412	ESTUDIO MOLECULAR DE ENFERME	Altern		EN VERSI
25	14	Acidemia isovalérica	E711	33	243500	Genética, Neurología pediátrica , adultos	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		MODIFICA
26	14	Acidemia isovalérica	E711	33	243500	Genética, Neurología pediátrica , adultos	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		MODIFICA
27	15	Acidemia metilmalónica - homocistinuria, tipo cbl C	E721	79282	277400	Genética	Procedimiento	908412	ESTUDIO MOLECULAR DE ENFERME	Confirmatoria		EN VERSI
28	15	Acidemia metilmalónica - homocistinuria, tipo cbl C	E721	79282	277400	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		EN VERSI
29	16	Acidemia metilmalónica - homocistinuria, tipo cbl D	E721	79283	277410	Genética	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		EN VERSI
30	16	Acidemia metilmalónica - homocistinuria, tipo cbl D	E721	79283	277410	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		EN VERSI
31	17	Acidemia metilmalónica - homocistinuria, tipo cbl F	E721	79284	277380	Genética	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		EN VERSI
32	17	Acidemia metilmalónica - homocistinuria, tipo cbl F	E721	79284	277380	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		EN VERSI
33	18	Acidemia metilmalónica - vitamina B12 sensible, tipo cbl f	E711	28	251100	Genética	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		EN VERSI
34	18	Acidemia metilmalónica - vitamina B12 sensible, tipo cbl f	E711	28	251100	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		EN VERSI
35	19	Acidemia orgánica no especificada	E711 E712	ninguno	ninguno	Neurología pediátrica , adultos , Pediatría	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		MODIFICA
36	19	Acidemia orgánica no especificada	E711 E712	ninguno	ninguno	Neurología pediátrica , adultos , Pediatría	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		MODIFICA
37	20	Acidemia pirogáltica	O551	En revisión	266130	Genética	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Confirmatoria		EN VERSI
38	21	Acidemia propionica	E711	35	606054	GenéticaNeurología pediátrica , de adultos	Procedimiento	908343	ÁCIDOS ORGÁNICOS DE CADENA CC	Confirmatoria		MODIFICA
39	21	Acidemia propionica	E711	35	606054	GenéticaNeurología pediátrica , de adultos	Procedimiento	908609	ACILCARNTINAS CUANTITATIVAS	Altern		MODIFICA
40	22	Acidemia propionica	E711	35	606054	GenéticaNeurología pediátrica , de adultos	Procedimiento	908412	ESTUDIO MOLECULAR DE ENFERME	Altern	Prueba molecular de genes específicos para acid	MODIFICA
41	22	Acidemia succinica	G713	2609	600335	Genética	Procedimiento	908412	ESTUDIO MOLECULAR DE ENFERME	Confirmatoria		EN VERSI
42	23	Acidosis láctica	G713	En revisión	En revisión	Genética, Pediatría	Procedimiento	903111	ÁCIDO LÁCTICO (L-LACTATO) AUTOM	Confirmatoria		EN VERSI

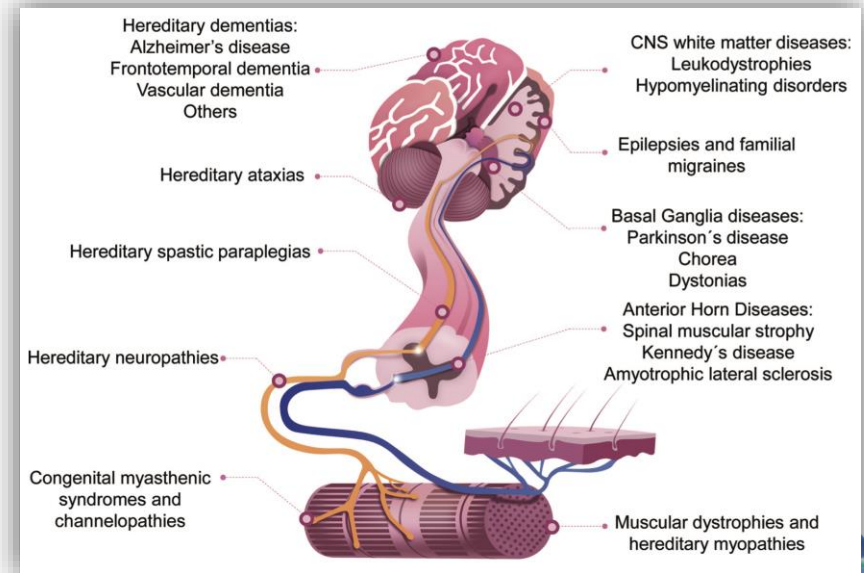
Neurogenética



Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de individuos y familias con condiciones genéticas (monogénicas o genómicas)

Estudia las variaciones genéticas que repercuten en cualquier función neurológica

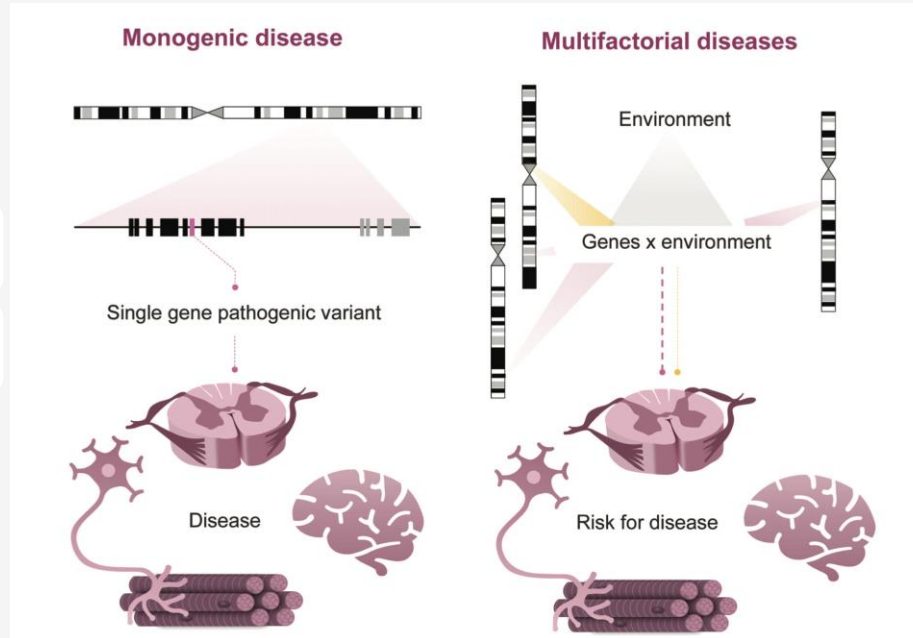
Enfermedades multifactoriales o poligénicas



Clasificación de enfermedades neurogenéticas

Topográfica

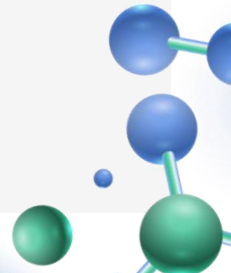
Examen neurológico



Edad de inicio

Anamnesis

Arq. Neuropsiquiatr. 2022;80(9):944–952.



Age:

birth

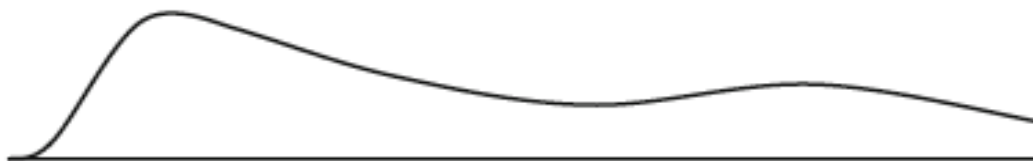
1 week

1 month

1 year

Intoxication

Aminoacidopathies
Organic acidurias
Urea cycle defects
Galactosemia, hereditary fructose intolerance



Reduced fasting tolerance

Fatty acid oxidation defects
Disorders of ketogenesis
Glycogen storage disease type I
Disorders of gluconeogenesis



Disturbed energy metabolism

Mitochondrial disorders
Long-chain fatty acid oxidation defects



Disturbed metabolism of complex molecules

Lysosomal storage disease
Peroxisomal disorders
Disorders of glycosylation



Disturbed neurotransmission

Nonketotic hyperglycinemia
Sulfite oxidase deficiency
B₆- and pyridoxal-phosphate-dependent seizures
GABA transaminase deficiency
Abbreviation: GABA, gamma-aminobutyric acid



Razonamiento diagnóstico





Hipótesis diagnóstica

Interrogatorio: consanguinidad, antecedentes familiares

Procedencia: aislados genéticos

Recurrencia

Trayectoria/fase de la enfermedad (asintomático, inicio de síntomas, crónica y declive)



Situación real



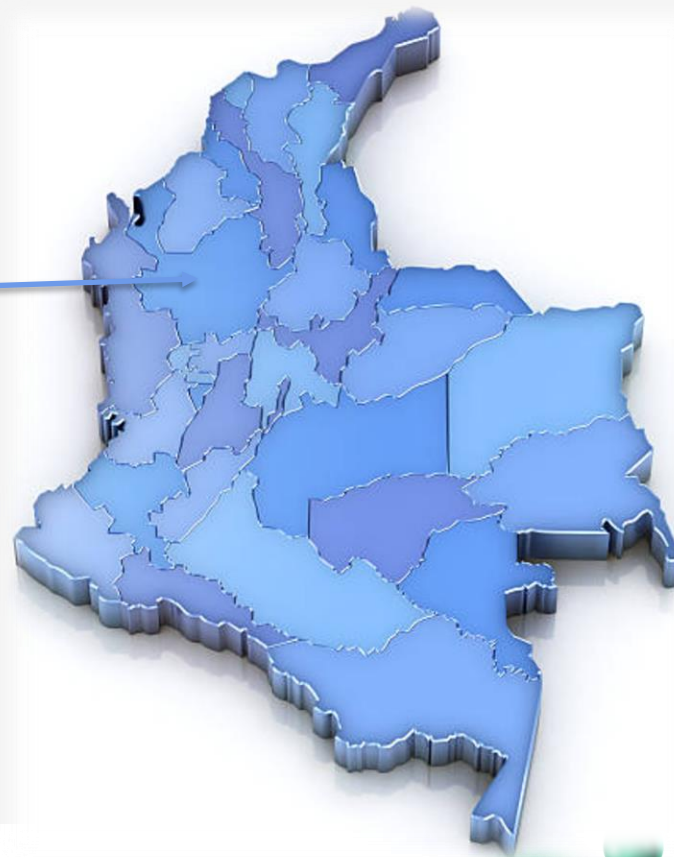
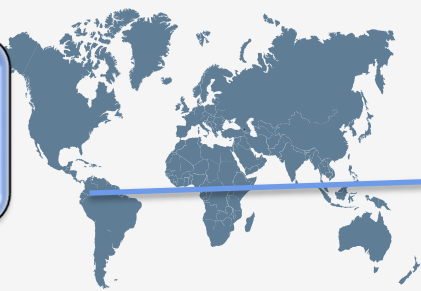
Ley de tamizaje neonatal en proceso de implementación

Diferencias regionales

Cambios posibles en sistema de salud

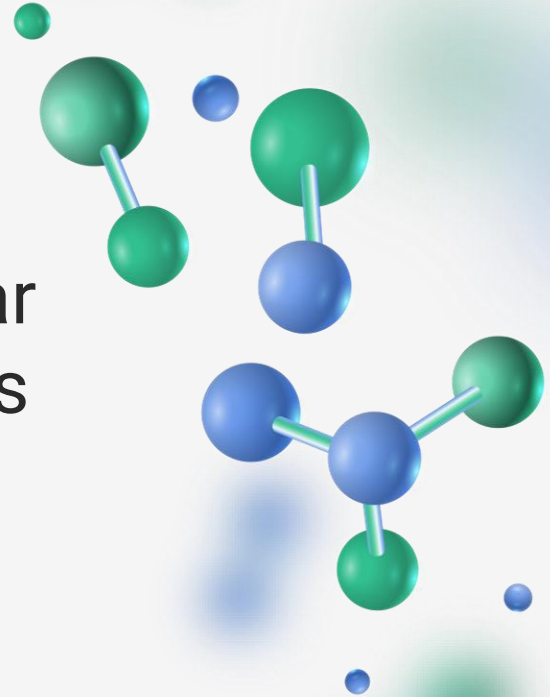
Realización pruebas diagnósticas

Dificultades de acceso en territorios distantes





Es posible diagnosticar y tratar enfermedades neurogenéticas en nuestro medio?



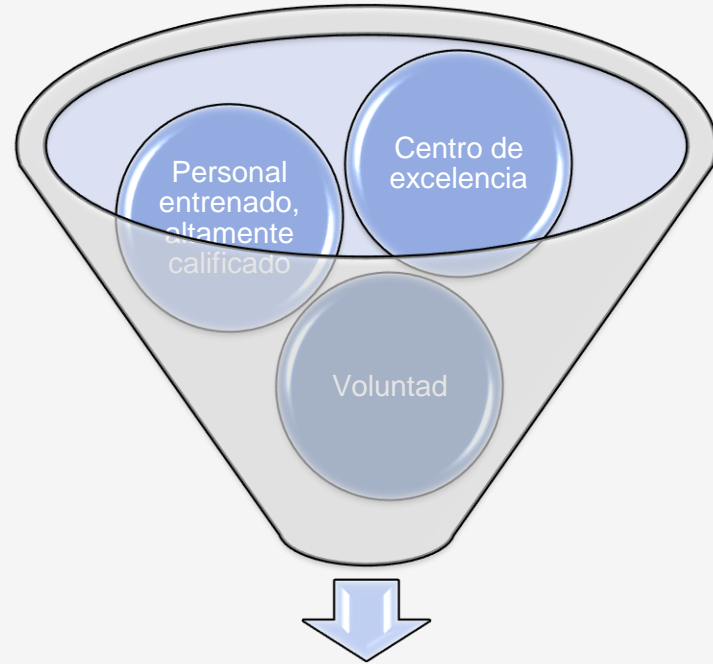
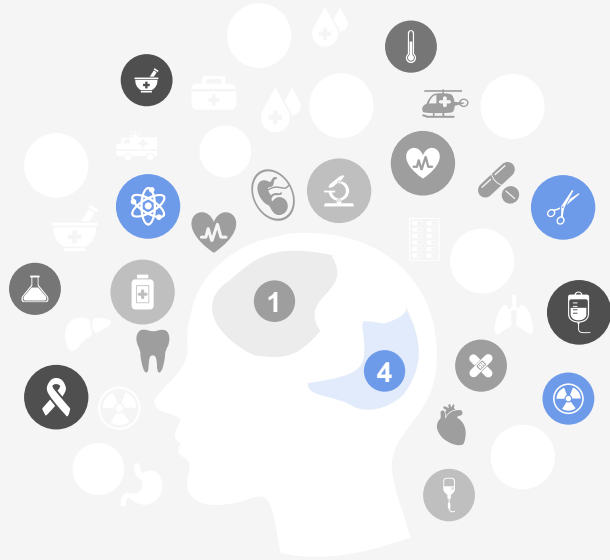
Equipo Multidisciplinar



Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 3297



Equipo de trabajo



Experiencia

Tareas del equipo

Diagnosticar y coordinar el cuidado multidisciplinario del paciente

Prevenir, anticiparse y tratar comorbilidades

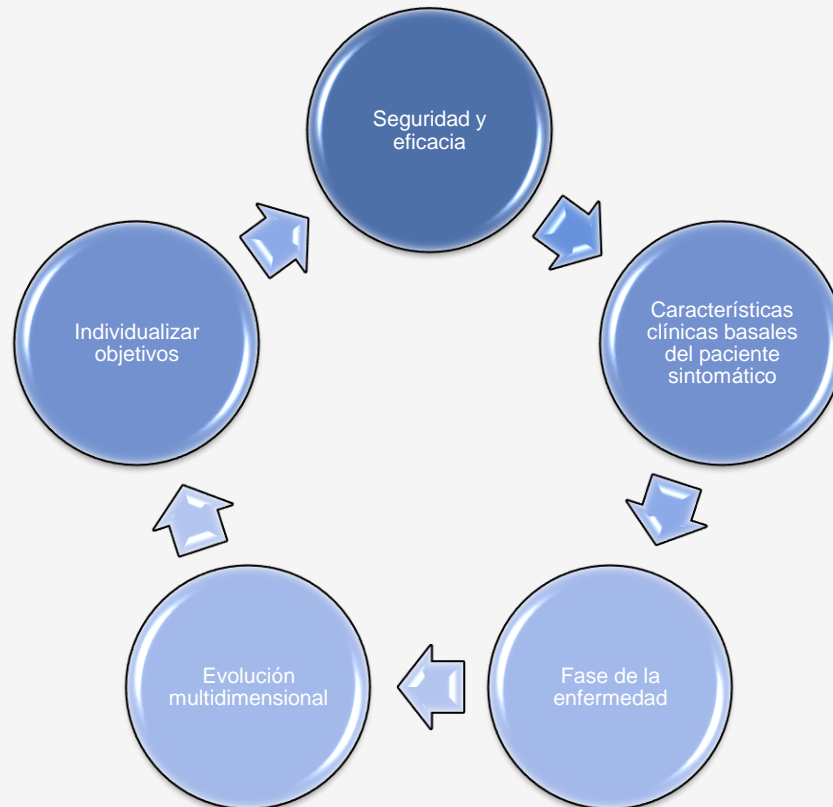
Promover la adherencia al tratamiento

Favorecer inserción social

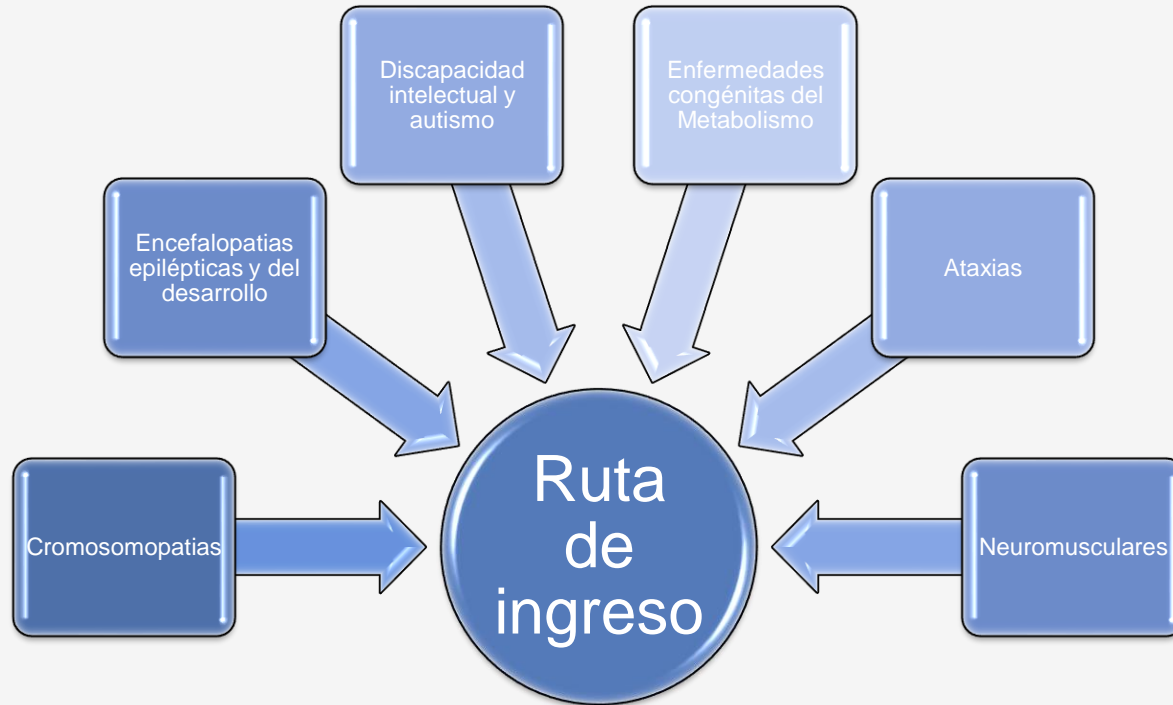
Mejorar calidad de vida

Colaborara en fortalecer los roles familiares, ser sus referentes

Objetivos de tratamiento



Diseñar modelos de atención





Dificultades

Costos

Diagnósticos tardíos

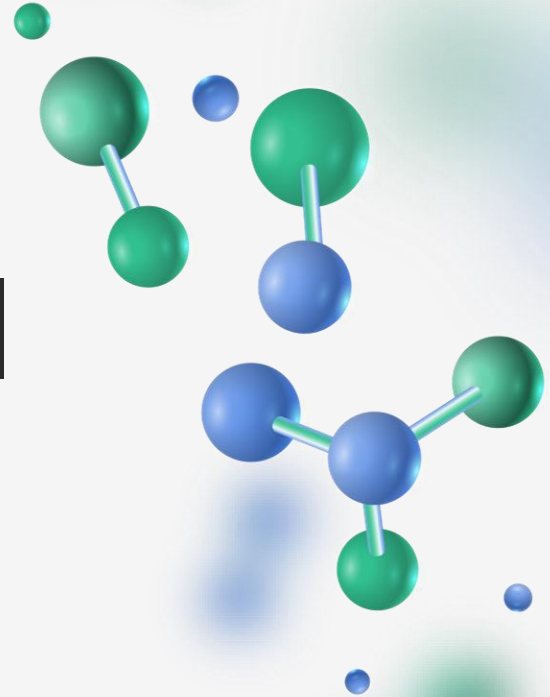
Seguimiento de acuerdo al asegurador

Atención atomizada

Desconocimiento académico



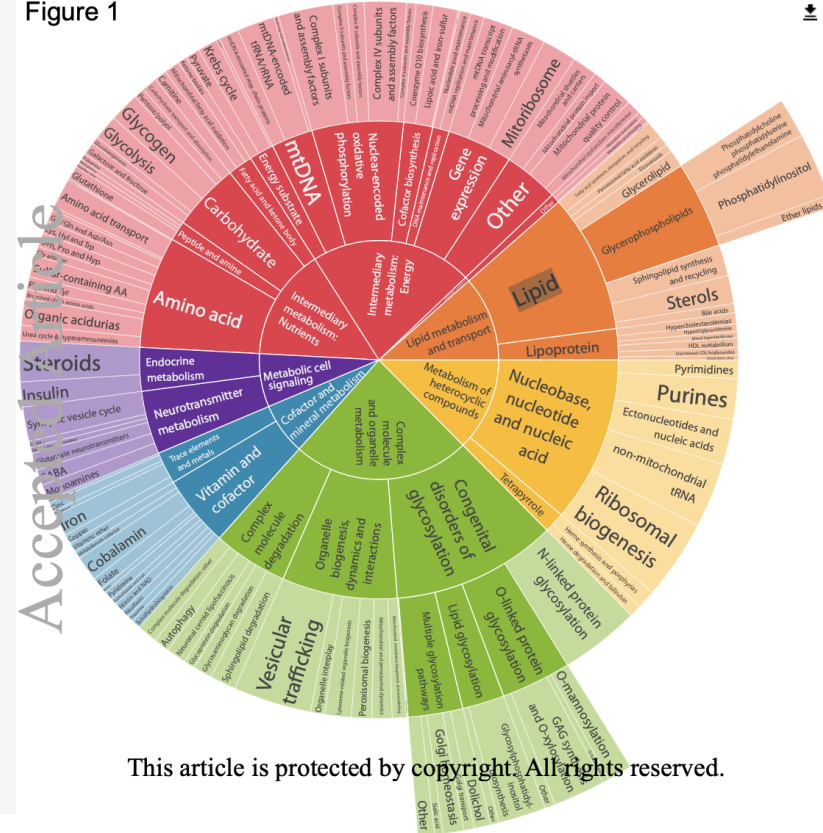
Experiencia local



Enfermedades congénitas del metabolismo

- Actualmente mas de 1200 enfermedades congénitas del metabolismo
- Propuesta de clasificación: 130 categorías, 9 grupos
- Herencia autosómica recesiva o ligado al X
- Mas de 50 nuevas enfermedades cada año

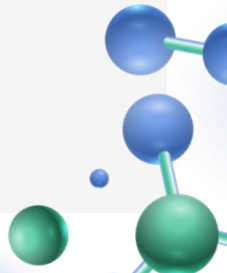
Figure 1



This article is protected by copyright. All rights reserved.

Principios para el diagnóstico clínico de ECM: no dejar pasar una enfermedad tratable

- Considerar la presencia de un ECM simultáneamente con condiciones más comunes: sepsis
- Síntomas persistentes e inexplicables
- No confundir un síntoma o un síndrome con etiología
- Las ECM se pueden presentar a cualquier edad
- Casos individuales o esporádicos
- Considerar y tratar los EIM susceptibles de tratamiento



Enfermedades congénitas del metabolismo

Hiperglicinemia no cetósica (42 pacientes)

Homocistinuria (30 pacientes)

Fenilcetonuria (5 pacientes)

Acidurias orgánicas

Tirosinemia

Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce

Deficiencia de biotinidasa

Deficiencia de piridoxal fosfato

Galactosemia

Fructosemia

Defectos de la oxidación de ácidos grasos

Defectos congénitos de la glicosilación (6 casos)

Enfermedades mitocondriales

Enfermedades de depósito lisosomal



Encefalopatía por glicina o NKH

Deficiencia en la actividad metabólica del sistema de clivaje de glicina

Patrón de herencia autosómico recesivo

Convulsiones, apnea, alteraciones del tono muscular y retardo psicomotor

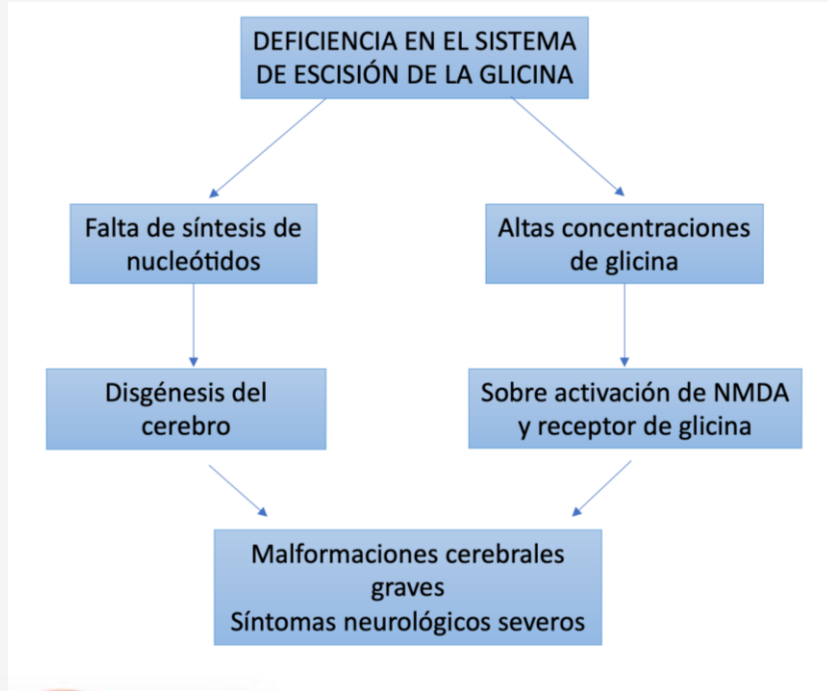
La incidencia Mundial 1 en 250.000 nacimientos

Finlandia 1:55.000 nacidos vivos, siendo mayor hacia el norte: 1:12.000, British Columbia, Canadá 1:63.000

En Colombia se desconoce su incidencia



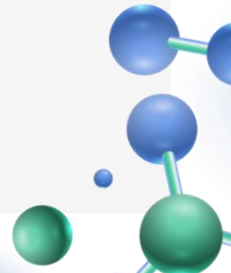
Encefalopatía por glicina o NKH



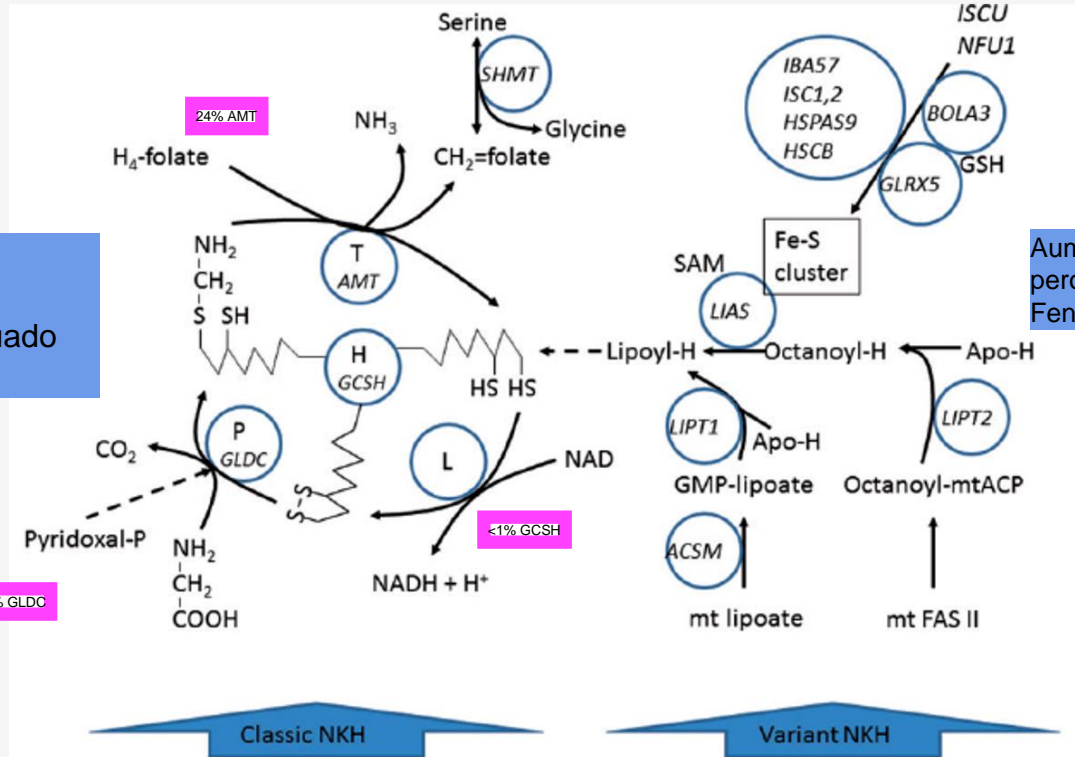
En plasma

En LCR

Relación LCR/plasma



Encefalopatía por glicina o NKH



4% sin dx molecular
Fenotipo severo - atenuado

Aumento de Glicina plasmática pero NO EN LCR
Fenotipo diferente

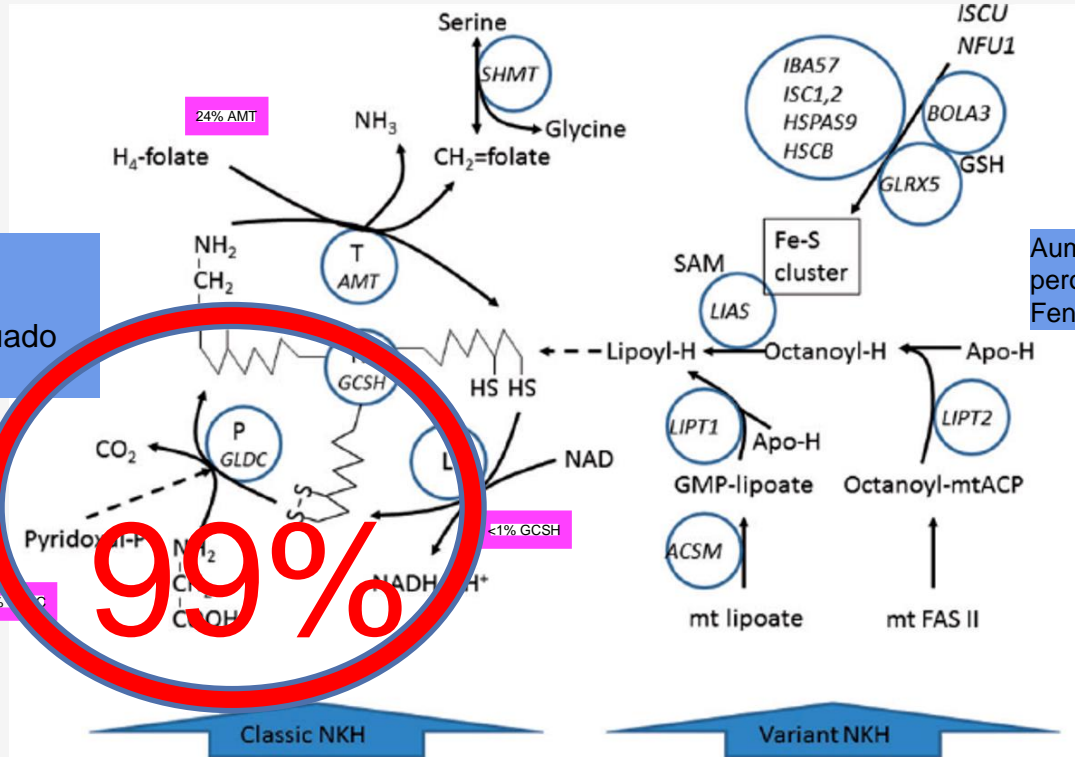
72% GLDC

<1% GCSH

Classic NKH

Variant NKH

Encefalopatía por glicina o NKH



4% sin dx molecular
Fenotipo severo - atenuado

Aumento de Glicina plasmática pero NO EN LCR
Fenotipo diferente

99%

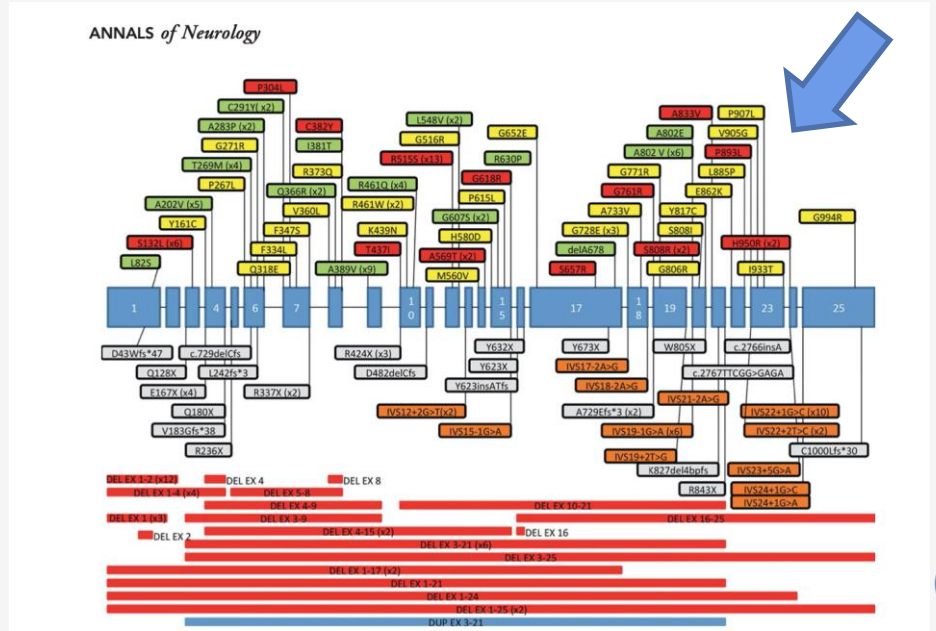
72%

Classic NKH

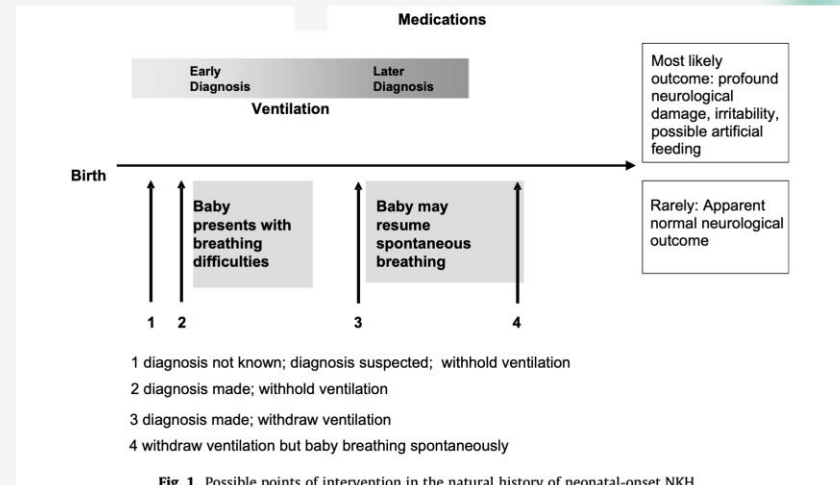
Variant NKH

Diagnóstico molecular

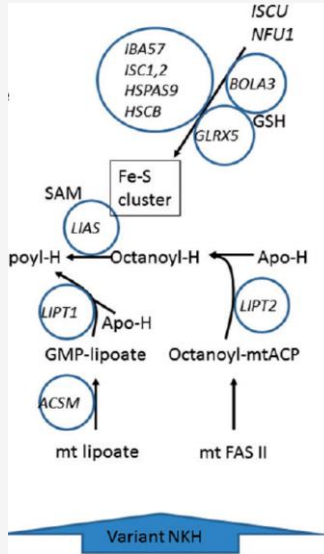
Gene	Proportion of Glycine Encephalopathy Attributed to Mutation of This Gene	Test Method	Variants Detected 2
GLDC	70%-75%	Sequence analysis	Sequence variants
		Deletion/ duplication analysis	Exon and whole-gene deletions
AMT	20%	Sequence analysis	Sequence variants
		Deletion/ duplication analysis	Exon and whole-gene deletions
GCSH	<1%	Sequence analysis	Sequence variants
		Deletion/ duplication analysis	Exon and whole-gene deletions



Clasificación clínica



Variantes de NKH



Hum Genet (2016) 135:1263–1268
DOI 10.1007/s00439-016-1719-x

ORIGINAL INVESTIGATION

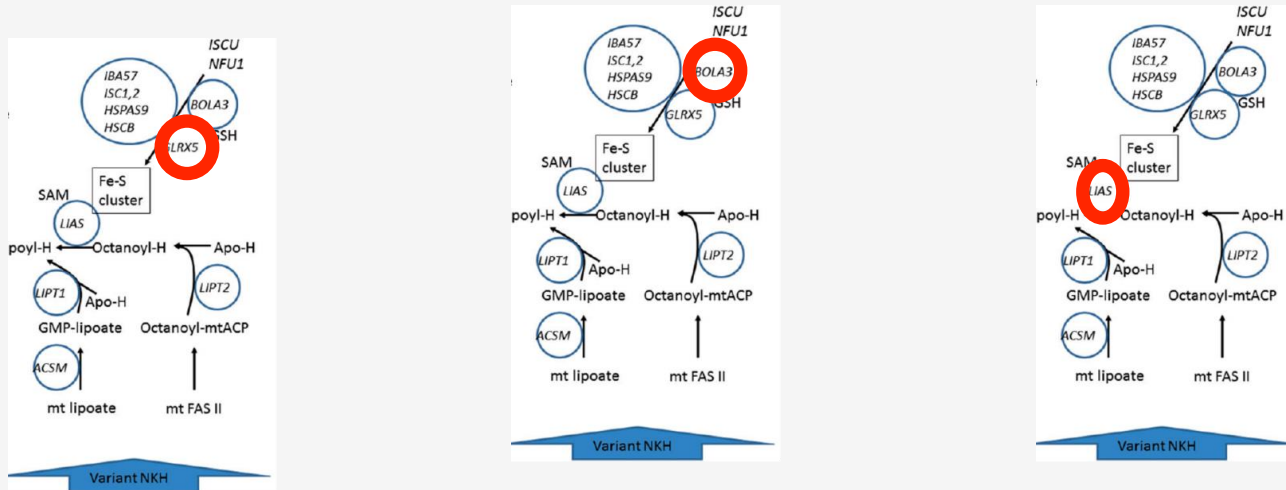
Mutation in SLC6A9 encoding a glycine transporter causes a novel form of non-ketotic hyperglycinemia in humans

Majid Alfadhel¹ · Marwan Nashabat¹ · Hanan Al Qahtani² · Ahmed Alfares³ · Fuad Al Mutairi¹ · Hesham Al Shaalan² · Ganka V. Douglas⁴ · Klaas Wierenga⁵ · Jane Juusola¹ · Muhammad Talal Alrifai⁶ · Stefan T. Arold⁷ · Fowzan Alkuraya^{8,9} · Qais Abu Ali⁴

Feature	NKH	GlyT1 variant
Age of onset	Neonatal or infantile	Neonatal
Major clinical features	Respiratory distress requiring mechanical ventilation, seizure, hypotonia, microcephaly, spastic quadriplegia, global developmental delay	Respiratory distress requiring mechanical ventilation, microcephaly, hypotonia, joint laxity, exaggerated startle response, developmental dysplasia of the hip, global developmental delay
Facial dysmorphic features	None	Broad forehead, esotropia, low set ears, retrognathia, deep prominent philtrum, and sparse eyebrows
Encephalopathy	Present	Absent
Laboratory finding	High CSF, plasma, and urine glycine	High CSF, plasma, and urine glycine
MRI	Delayed myelination, absent corpus callosum, brain atrophy, and dilatation of the ventricles. White matter changes	Atrophy in the caudate nucleus, white matter changes. Normal myelination.
EEG	Burst suppression pattern	Normal

↑↑↑ Glicina plasmática pero NO EN LCR
Fenotipo diferente y atenuado
Espectroscopia negativa

Variantes NKH



Cognición conservada
Espasticidad progresiva
IRM: leucodistrofia y alteraciones en asta anterior

Neurodegeneración
Período asintomático
Muerte temprana
Atrofia óptica
Cardiomiopatía
Acidosis láctica
Leucodistrofia
IRM_ leucodistrofia

Fenotipo leve: DI leve y epilepsia de fácil control
Fenotipo grave: clásica
DEPENDE DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA RESIDUAL

Biochemical and Molecular Predictors for Prognosis in Nonketotic Hyperglycinemia

Michael A. Swanson, PhD,¹ Curtis R. Coughlin Jr, MS, MBe,¹

Gunter H. Scharer, MD, PhD,¹ Heather J. Szerlong, PhD,¹

Kendra J. Bjoraker, PhD,¹ Elaine B. Spector, PhD,¹

Geralyn Creadon-Swindell, BS,¹ Vincent Mahieu, MS,² Gert Matthijs, PhD,²

Julia B. Hennermann, MD,³ Derek A. Applegarth, PhD,⁴ Jennifer R. Toone, BS,⁴

Suhong Tong, MS,¹ Kristina Williams, BS,¹ and Johan L. K. Van Hove, MD, PhD¹

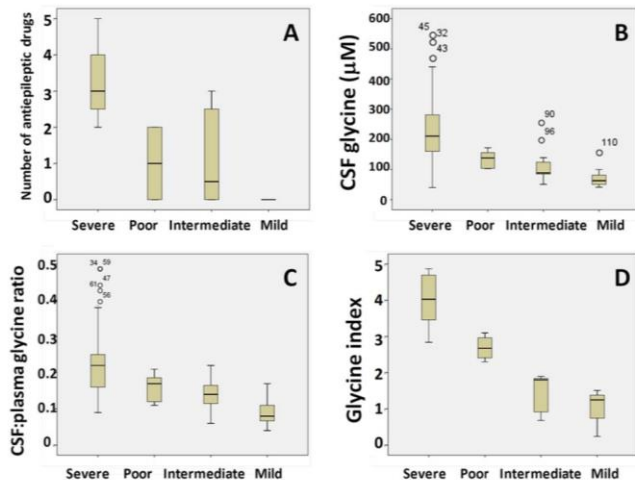


FIGURE 1: Differences in antiepileptic drugs, glycine levels, and glycine index by disease category. (A) The differences between severe nonketotic hyperglycinemia (NKH), poor attenuated NKH, intermediate attenuated NKH, and mild attenuated NKH are shown for the number of antiepileptic drugs (A), the cerebrospinal fluid (CSF) glycine levels (B), the CSF:plasma glycine ratios (C), and the glycine index (D). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.annalsofneurology.org.]



Trabajo original

Caracterización clínica, bioquímica e imagenológica en una cohorte de pacientes diagnosticados con hiperglicinemia no cetósica clásica: estudio ambispectivo 2000-2014, Medellín, Colombia

Clinical, biochemical and imaging characterization in a cohort of patients diagnosed with classical nonketotic hyperglycinemia: ambispective study 2000-2014, Medellín-Colombia

Juliana Trujillo Gómez (1), Sandra Milena Tobón Carvajal (2), Blair Ortiz Giraldo (3), Sandra Catalina Mesa Restrepo (4), Gabriel Jaime Vélez Rengifo (5), José William Cornejo Ochoa (6)

Tabla 3. Hallazgos en la resonancia magnética en veinte pacientes con HGNC. Medellín-Colombia, 2000-2014

	n	%
Pico anormal glicina espectroscopia (n = 13)	12	92,3
Ausencia/retraso mielinización sustancia blanca supratentorial (n = 17)	11	64,7
Hipoplasia o agenesia cuerpo calloso (n = 17)	8	47,1
Restricción a la difusión en tracto corticoespinal (n = 17)	6	35,3
Otros hallazgos (n = 17)	6	35,3
Hipoplasia cerebelosa (n = 17)	3	17,6
Quiste fosa posterior (n = 17)	1	5,9
Hidrocefalia (n = 17)	1	5,9

La cuantificación de glicina en plasma fue informada en 12 de los pacientes, con un valor promedio de 1.488 (DE 1.019,64),

Glicina en LCR solo estuvo disponible en 10 casos, con un valor promedio de 563 (DE 1.129,35)

El promedio de la relación glicina LCR/plasma fue de 0,42 (DE 0,49)

Tabla 1. Síntomas o signos iniciales en veinte pacientes con HGNC. Medellín-Colombia, 2000-2014

Síntoma/signo	n	%
Somnolencia	6	30
Hipoactividad	4	20
Hipotonía	4	20
Pobre succión	2	10
Convulsión	1	5
Llanto débil	1	5
Singultus	1	5
Apnea	1	5

Tabla 2. Signos y síntomas presentes durante evolución clínica en veinte pacientes con HGNC. Medellín-Colombia, 2000-2014

	n	%
Reflejo succión	Débil	11 55
	Ausente	9 45
Llanto	Débil	10 50
	Ausente	10 50
Estado de conciencia	Somnolencia	19 95
	Letargia	1 5
Hipotonía	20	100
Hipoactividad	20	100
Convulsiones	20	100
Convulsiones de difícil control	18	90
Apneas	15	75
VM luego de inicio de los síntomas	13	65
Singultus	10	50
Vómito	2	10



ICIEM 2021

**14TH INTERNATIONAL CONGRESS OF
INBORN ERRORS OF METABOLISM**

21-23 NOVEMBER 2021, SYDNEY, AUSTRALIA

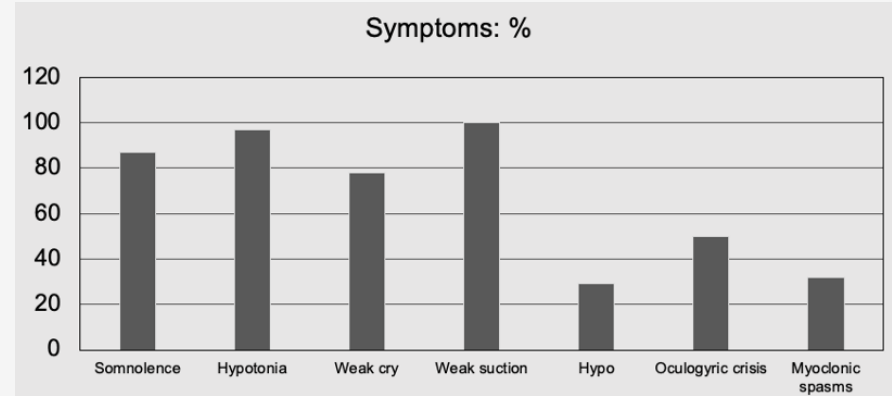
Clinical, biochemical characteristics and molecular studies of 38 patients with nonketotic hyperglycinemia in Colombia

Mesa Restrepo SC¹, Pareja Betancur IC¹, Camacho Ordoñez I¹, Restrepo Restrepo F¹, Rincón Franco N¹, Ortiz Piedrahíta C¹, Baquero Montoya C¹

¹Pablo Tobón Uribe Hospital. Medellín, Colombia.

Experiencia en hiperglicinemia no cetósica

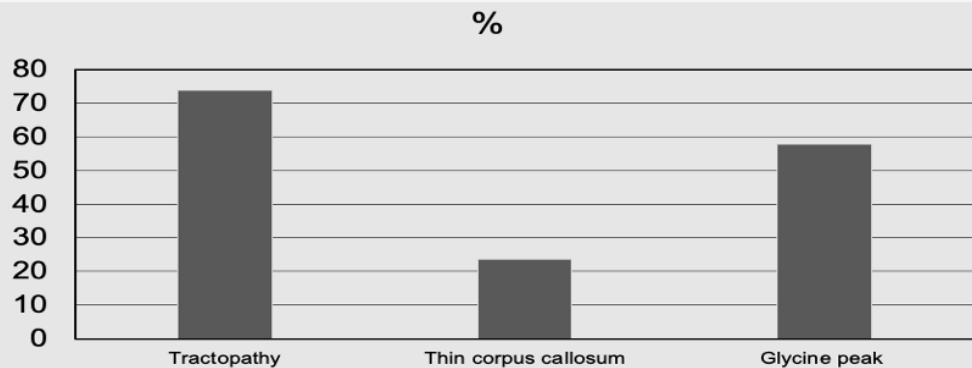
- 42 pacientes
- 31% consanguinidad y 42% historia de muertes tempranas en la familia
- Inicio de síntomas en primera semana de vida 91.9%



Valores de Glicina

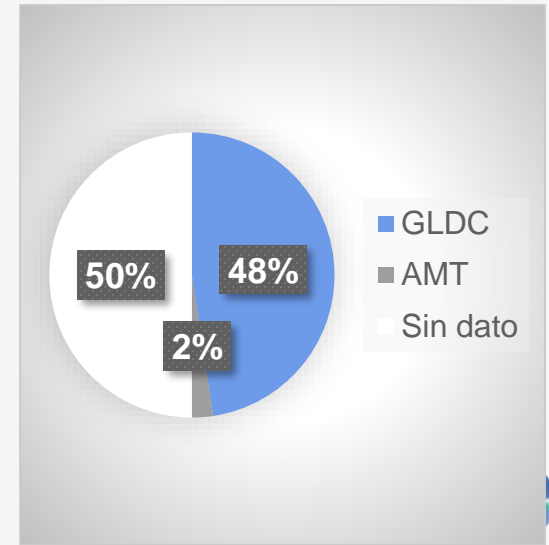
	Plasma	LCR	LCR/plasma
Media	906	167	0,21
Mínimo	184	28	0,02
Máximo	2622	793	0,8

Hallazgos en resonancia



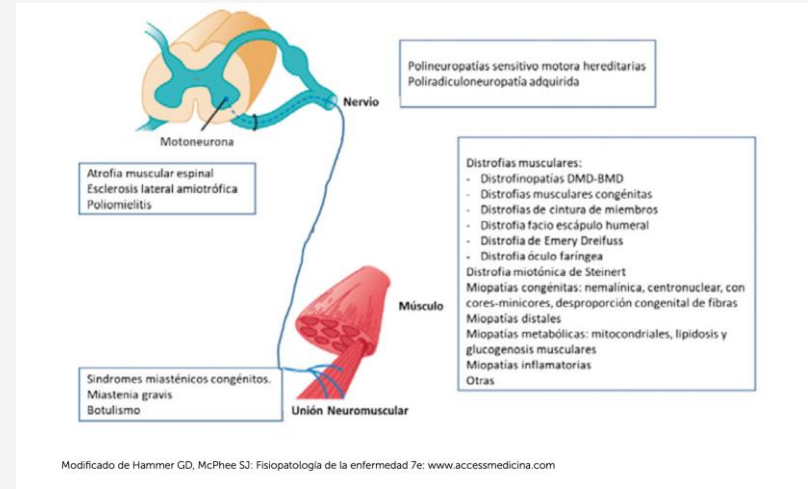
Estudio genético pacientes con NKH en Colombia

Mutación	N	Porcentaje %
AMT c.46C>T-c.954G>A/p.Gln16*	1	2,3
GLDC c.1642C>T;pLeu548phe	1	2,3
GLDC c.2714T>G;(C2714T>G/C.2798T>C	1	2,3
GLDC c.2714T>G;(C2714T>G)* pVal905G	18	42,8
Sin datos	21	50,0



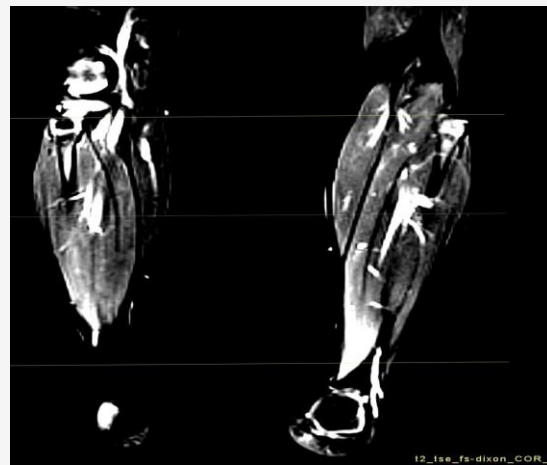
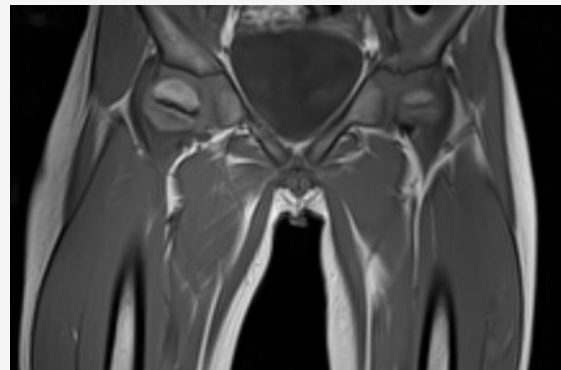
Enfermedades Neuromusculares

Distrofia muscular de Duchenne
Atrofia muscular espinal (68 casos)
Miastenias congénitas
Distrofinopatías
Miopatías
Defectos congénitos de la glicosilación tipo IIG (3 casos)



Defectos de la glicosilación

- Hipotonía, transaminitis, retraso del desarrollo e inflamación muscular progresiva similar a la de las distrofias musculares
- 2 niñas y 1 niño
- Procedencia: oriente antioqueño
- Variable en homocigota en el **gen COG1 c.2665dupC; p.Arg889Profs*12**. DCG tipo IIG



Pacientes con Atrofia Muscular Espinal

68 pacientes evaluados en 10 años

La mayoría AME tipo 1

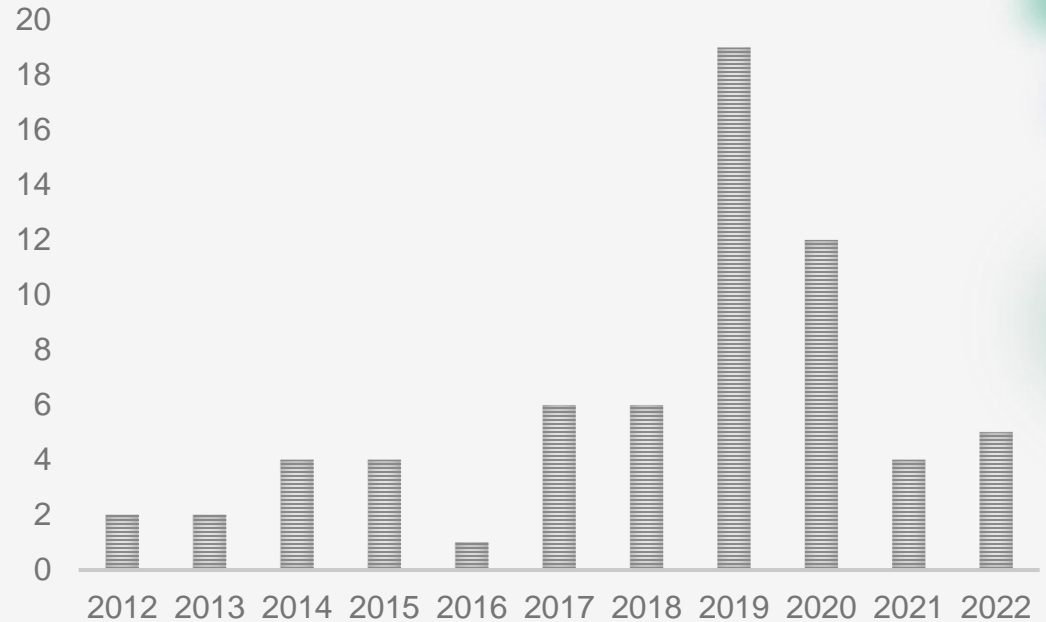
Primer síntoma: hipotonía

Todos han recibido los estándares de cuidado

Atención multidisciplinaria

14 pacientes en tratamiento con nusinersen: 1 fallecido

Experiencia de la autora.



Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo

Epilepsia con resistencia farmacológica grave

Electroencefalogramas (EEG) difusos y a menudo profundamente anormales

Presentación en la niñez temprana

Disfuncionalidad del desarrollo en todos los dominios asociadas a la actividad epiléptica

Retraso, detención o regresión en el desarrollo.

Fenotipo variable

Resonancia magnética (RM) de cerebro frecuentemente normal



Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo

Síndrome de Dravet

Síndrome de Rett (28 casos)

Syngap 1

GRIN2B

GNAO1

SCN8A

STXBP1

PIGA

GABRB1

GABRB2

- Fenotipos severos
- Farmacorresistencia



Autismo y Discapacidad intelectual

- Síndrome de Angelman
- Síndrome de Williams
- Retardos mentales ligados al X
- Frágil X
- Smith Magenis
- Kleefstra
- O'Donnel-Luria-Rodan
- Coffin Siris
- Nescav (KIF1A)

Fenotipos severos
Farmacorresistencia



Síndrome de Coffin Siris

- Desorden del desarrollo
- Prevalencia <1/1.000.000.
- Es causado por mutaciones o reordenamientos genómicos en genes (*ARID1B*, *SMARCA4*, *SMARCC2*, *ARID1A*, *SOX11*, *DPF2*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARID2*) involucrados en la codificación de subunidades del complejo BAF implicados en la regulación de la expresión génica en el desarrollo.
- Clínicamente heterogéneo

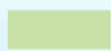
Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	12 años	4 años	12 años	10 años	11 años	10 años	3 años	4 años
Sexo	Masculino	Femenina	Masculino	Masculino	Masculino	Femenina	Femenina	Masculino
Gen mutado:								
SOX11	+	-	-	-	-	-	-	-
ARID1A	-	-	-	-	-	-	-	+
ARID1B	-	+	+	-	-	+	-	-
SMARCB1	-	-	-	+	-	-	+	-
SMARCC2	-	-	-	-	+	-	-	-
Dismorfias:								
Macrocefalia	-	-	-	-	-	+	-	-
Microcefalia	+	-	+	+	+	-	+	+
Frente amplia	-	-	-	+	-	-	-	-
Frente estrecha	-	-	+	-	-	-	-	-
Hipoplasia medio facial	-	-	-	+	-	-	-	-
Facies toscas	+	+	+	+	+	+	+	-
cejas arqueadas	+	+	+	-	-	-	-	-
Cejas espesas	+	+	+	+	-	-	+	-
Sinofridia	+	-	-	-	-	-	+	-
Hipertelorismo ocular	-	-	-	-	-	-	-	+
Estrabismo	+	-	-	-	+	-	+	-
Nariz bulbar	-	-	-	-	+	-	-	-
Raiz nasal deprimida	-	-	+	-	-	-	+	+
Narinas antevertidas	-	-	+	-	-	-	-	-
Paladar ojival	-	-	-	-	-	-	-	+
Labios grandes	-	+	-	+	+	-	+	-
Labios evertidos	-	+	-	+	+	-	+	-
Hipertrofia gingival	-	-	-	+	+	+	-	-
Macrotia	+	-	-	-	+	-	-	-
Macrodonia	+	-	-	-	-	-	-	-
Macrodonia	+	-	-	-	-	-	-	-
Hipertrofia gingival	+	-	-	-	-	-	-	-
Prognatismo	-	-	+	-	-	-	-	-
Pectus excavatum	-	-	-	-	-	-	+	-
Pectus carinatum	+	-	-	-	+	-	-	+
Hipertricosis	+	+	+	-	+	+	+	-
Acortamiento 5to dedo	-	-	-	-	-	-	+	-
Clinodactilia	-	-	-	+	-	-	-	-
Hipotonía	-	-	-	+	-	-	-	-

Discapacidad severa
Epilepsia farmacorresistente

Fenotipos severos
Farmacorresistencia

TABLA RESUMEN

A continuación se presenta en forma de tabla una primera interpretación de los resultados obtenidos a partir del perfil genético del paciente. Para cada fármaco analizado, el resultado se indica según el siguiente código:



▶ No se han detectado variaciones genéticas relevantes para el tratamiento. Se recomienda tratamiento según indicaciones de ficha técnica.



▶ Necesidad de monitorización específica de dosis y/o menor probabilidad de respuesta positiva.



▶ Mayor probabilidad de respuesta positiva, y/o menor riesgo de reacciones adversas.



▶ Mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas de distinto tipo.

Antidepresivos

Agomelatina		Amitriptilina		Bupropión	
Citalopram		Clomipramina		Desipramina	
Desvenlafaxina		Doxepina		Duloxetina	
Escitalopram		Fluoxetina		Fluvoxamina	
Imipramina		Mianserina		Mirtazapina	
Nortriptilina		Paroxetina		Sertralina	
Trazodona		Trimipramina		Venlafaxina	
Vortioxetina					

Antipsicóticos

Aripiprazol		Brexpiprazol		Clozapina	
Haloperidol		Iloperidona		Lurasidona	
Olanzapina		Paliperidona		Perfenazina	
Pimozida		Quetiapina		Risperidona	
Tioridazina		Zudopentixol			

Estabilizadores y anticonvulsivos

Ácido Valproico		Carbamazepina		Clonazepam	
Eslicarbazepina		Fenitoína		Fenobarbital	
Lamotrigina		Levetiracetam		Litio*	
Oxcarbazepina		Topiramato		Vigabatrina	
Zonisamida					

Ansiolíticos / Hipnóticos

Alprazolam		Buspirona		Clobazam	
Eszopiclona		Lorazepam		Zolpidem	

Otros

Anfetaminas		Atomoxetina		Lisdexanfetamina	
Metadona		Metilfenidato		Naloxona	
Naltrexona					

Anfetaminas

Resultado del análisis:

- Metabolización ultrarrápida del fármaco (CYP2D6).

Interpretación:

El análisis indica que el paciente es un metabolizador ultrarrápido (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

Aripiprazol

Resultado del análisis:

- Metabolización ultrarrápida del fármaco (CYP2D6).

Interpretación:

El análisis indica que el paciente es un metabolizador ultrarrápido (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda incrementar la dosis del fármaco en caso de ser necesario.

Atomoxetina

Resultado del análisis:

- Metabolización ultrarrápida del fármaco (CYP2D6).

Interpretación:

El análisis indica que el paciente es un metabolizador ultrarrápido (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o bien monitorizar la eficacia del tratamiento.

Brexpiprazol

Resultado del análisis:

- Metabolización ultrarrápida del fármaco (CYP2D6).

Interpretación:

El análisis indica que el paciente es un metabolizador ultrarrápido (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

Bupropión

Resultado del análisis:

En los genes analizados no se han encontrado variaciones asociadas a respuesta y/o metabolismo distintos al estándar de la población.

Interpretación:

Se recomienda tratamiento según indicaciones de ficha técnica.

Buspirona

Resultado del análisis:

En los genes analizados no se han encontrado variaciones asociadas a respuesta y/o metabolismo distintos al estándar de la población.

Interpretación:

Se recomienda tratamiento según indicaciones de ficha técnica.

Conclusiones



Raras??

Individualmente, en grupo representan un alto porcentaje de la consulta pediátrica



Atención personalizada

Caracterizar cada individuo de manera independiente



Iniciativas académicas

Incluir en programas de pregrado de postgrado de medicina, enfermería y áreas afines



Tamizaje neonatal

Detección temprana
Disminución de complicaciones
Elaboración de protocolos de atención

Gracias!



smesar@hptu.org.co

Especial agradecimiento a los integrantes del grupo de enfermedades neuro genéticas HPTU

