

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**ENFERMEDADES MINORITARIAS CAUSANTES DE
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y DEGENERACIÓN DE
GANGLIOS BASALES EN LA INFANCIA**

Memoria de Tesis Doctoral Presentada por:

HEIDY SURIEL BAIDE MAIRENA, MD

Para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona

Directora de Tesis:

DRA. BELÉN PÉREZ-DUEÑAS MD, Ph.D.

Tutor de Tesis:

DR. ANTONIO MORENO GALDÓ MD, Ph.D.

Programa de Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva
Universitat Autònoma de Barcelona

2022

PRESENTACIÓ DE LA TESI COM A COMPENDI DE PUBLICACIONS

DOCTORAND/A: **HEIDY SURIEL BAIDE MAIRENA**

A la reunió de la Comissió del Programa de Doctorat en **Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia**, celebrada el passat 10 de febrer de 2022, es va acordar aprovar la sol·licitud de presentació del seu treball de tesi: **“ENFERMEDADES MINORITARIAS CAUSANTES DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Y DEGENERACIÓN DE GANGLIOS BASALES EN LA INFANCIA”**, com a compendi de les següents publicacions:

1. **Baide-Mairena H**, Marti-Sánchez L, Marcé-Grau A, Cazorro-Gutiérrez A, Sanchez-Montanez A, Delgado I, Moreno-Galdó A, Macaya-Ruiz A, García-Arumí E, Pérez-Dueñas B; Childhood Basal Ganglia Disease Group. *Genetic diagnosis of basal ganglia disease in childhood*. Dev Med Child Neurol. 2022 Jan 5. doi: 10.1111/dmcn.15125. Epub ahead of print. PMID: 34988976.
2. **Baide-Mairena, H.**, Gaudó, P., Marti-Sánchez, L., Emperador, S., Sánchez-Montanez, A., Alonso-Luengo, O., et al., (2019). *Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUFA6 cause isolated bilateral striatal necrosis and progressive dystonia in childhood*. Molecular genetics and metabolism, 126(3), 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.001>
3. Masnada S, Martinelli D, Correa-Vela M, Agolini E, **Baide-Mairena H**, Marcé-Grau A, et al., *PRKRA-Related Disorders: Bilateral Striatal Degeneration in Addition to DYT16 Spectrum*. Mov Disord. 2021 Feb 19. doi: 10.1002/mds.28492. Epub ahead of print. PMID: 33606314.

Atentament,


UAB
Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Pediatria, d'Obstetrícia
i Ginecologia i de Medicina Preventiva

Antonio Mur Sierra
Coordinador Programa de Doctorat
Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia
Bellaterra, 15 de febrer de 2022

LISTA DE PUBLICACIONES

Baide-Mairena H, Martí-Sánchez L, Marcé-Grau A, Cazurro-Gutiérrez A, Sánchez-Montanez A, Delgado I, Moreno-Galdó A, Macaya-Ruiz A, García-Arumí E, Pérez-Dueñas B; Childhood Basal Ganglia Disease Group. **Genetic diagnosis of basal ganglia disease in childhood.** Dev Med Child Neurol. 2022 Jan 5. doi: 10.1111/dmcn.15125. Epub ahead of print. PMID: 34988976.

Factor de Impacto: JIF 2020: 5.449 Cuartil: Q1 Clinical Neurology, Pediatrics

Masnada S, Martinelli D, Correa-Vela M, Agolini E, **Baide-Mairena H**, Marcé-Grau A, Parazzini C, Veggiotti P, Perez-Dueñas B, Tonduti D. **PRKRA-Related Disorders: Bilateral Striatal Degeneration in Addition to DYT16 Spectrum.** Mov Disord. 2021 Apr;36(4):1038-1040.

Factor de Impacto: JIP 10.338 Cuartil: Q1 Clinical Neurology

Baide-Mairena, H., Gaudó, P., Martí-Sánchez, L., Emperador, S., Sánchez-Montanez, A., Alonso-Luengo, O., Correa, M., Grau, A. M., Ortigoza-Escobar, J. D., Artuch, R., Vázquez, E., Del Toro, M., Garrido-Pérez, N., Ruiz-Pesini, E., Montoya, J., Bayona-Bafaluy, M. P., & Pérez-Dueñas, B. (2019). **Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUFAF6 cause isolated bilateral striatal necrosis and progressive dystonia in childhood.** *Molecular genetics and metabolism*, 126(3), 250–258.

Factor de Impacto: JIP: 4.170 Cuartil: Q2 Medicine, Research & Experimental; Q1 Genetics & Heredity

El proyecto del que forma parte esta tesis se ha desarrollado en el:



Instituto de Investigación Vall d'Hebrón (VHIR)-Campus Universitario Hospital Vall d'Hebrón

Con el financiamiento de:

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Subdirección General de Evaluación y

Fomento de la Investigación (FIS-PI15/00287, PI18/01319)

A los pacientes y sus familias,
por mantener viva la alegría y la esperanza
sin importar la adversidad.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por procurar lo mejor para mí, por hacer de mí la persona que soy hoy y por apoyarme en todos mis proyectos sin importar que estuviéramos a 9.000 kilómetros de distancia.

A mis hermanos, por ser mis compañeros siempre.

A Marco y a Linda, por ser mi impulso para seguir adelante cada día.

A Belén, gracias por darme la confianza y la oportunidad de formar parte de su equipo, por llevarme de la mano desde el día cero y nunca soltarme. Con su ejemplo de empeño, dedicación, creatividad, emprendimiento y sobre todo, experiencia y rigor científico, me guio en cada paso de este camino de aprendizaje.

Al mejor equipo de trastornos del movimiento: Belén, Darío, Alejandra, María y Marta... todos y cada uno en su momento, me acompañaron en el proceso y fueron ejemplo tanto de vida como a nivel científico y profesional. Gracias por todos los momentos y la amistad que compartimos juntos.

Laura, Anna, Silvia y Penélope, por la paciencia y el cariño que tuvieron siempre para intentar enseñarme como utilizar la pipeta...o la centrífuga... o al menos a identificar el congelador de -80°C... sin dejar de mencionar las horas en el ordenador con Anna filtrando variables... Gracias por la guía, la compañía y los muy resolutivos cafés...

Eli, Angel y Nacho... gracias por el tiempo infinito que han dedicado colaborando conmigo en esta tesis por su dedicación y por compartir su experiencia y conocimientos que permitieron completar con éxito cada trabajo.

Al Dr. Macaya y a todo el equipo de neuropediatría del Hospital Vall d'Hebron, que me recibieron con los brazos abiertos y me dieron la oportunidad de aprender de su experiencia médica y científica a lo largo de estos años. Su colaboración en las sesiones ha sido invaluable.

A mi familia en Barcelona Debo, Lety, Gaby Ganc, Gaby Secondi, Elena, Elisenda y Ariadna, por estar allí siempre.

A los pacientes y sus familias que han colaborado en este proyecto, por enseñarme que aun en la mayor de las adversidades siempre hay esperanza y siempre hay lugar para una sonrisa.

A todos los colegas neuropediatras que con confianza no solo nos refirieron sus pacientes, sino también nos brindaron su tiempo y compartieron su experiencia con nosotros.

TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE PUBLICACIONES	5
AGRADECIMIENTOS	9
TABLA DE CONTENIDOS	11
LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	13
LISTA DE DEFINICIONES:	15
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	17
SUMMARY.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	25
1.1. Los ganglios basales (núcleos basales)	27
1.1.1. Desarrollo embrionario.....	27
1.1.2. Anatomía Macroscópica.....	27
1.1.3. Anatomía microscópica.....	28
1.1.4. Organización funcional.....	29
1.2. Enfermedades de los ganglios basales.....	33
1.2.1. Enfermedades de los ganglios basales y control motor.....	33
1.2.2. Enfermedades de los ganglios basales y cognición	35
1.2.3. Enfermedades de los ganglios basales y conducta	35
1.2.4. Enfermedades congénitas de los ganglios basales.....	36
1.2.5. Enfermedades adquiridas de los ganglios basales.....	36
1.2.6. Enfermedades hereditarias de los ganglios basales	38
1.3. Diagnóstico Genético	50
1.3.1. Técnicas de Secuenciación	51
1.3.1.1. Secuenciación del ADN mitocondrial	51
1.3.1.2. Secuenciación por paneles de genes candidatos.....	51
1.3.1.3. Secuenciación completa del exoma.....	51
1.3.1.4. Secuenciación completa del genoma.....	52
1.4. Fenotipo Radiológico.....	53

2. HIPÓTESIS	57
3. OBJETIVOS	61
4. MÉTODOS	65
4.1. Pacientes.....	65
4.2. Aspectos éticos.....	66
4.3. Análisis genético	66
4.4. Estudios funcionales	66
4.5. Estudios de neuroimagen	67
4.6. Análisis de biomarcadores	67
5. RESULTADOS	71
5.1. <i>Genetic Diagnosis of Basal Ganglia Disease in Childhood</i>	72
5.2. <i>Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUFAF6 cause isolated bilateral striatal necrosis and progressive dystonia in childhood.</i>	75
5.3. <i>PRKRA-Related Disorders: Bilateral Striatal Degeneration in Addition to DYT16</i>	77
6. DISCUSIÓN CONJUNTA	81
6.1. Diagnóstico molecular	81
6.2. Reconocimiento de patrones radiológicos.....	83
6.3. Diagnóstico diferencial con etiologías adquiridas.....	84
6.4. Biomarcadores	85
7. CONCLUSIONES	89
8. PERSPECTIVAS FUTURAS	93
9. REFERENCIAS	97
10. ANEXOS	121

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i>
BFM-RS	<i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i>
CFCS	<i>Communication Function Classification System</i>
CRM	Cadena respiratoria mitocondrial
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
EEP	Encefalopatía Epiléptica Precoz
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification System</i>
LCR	Líquido Ceforraquídeo
MACS	<i>Manual Ability Classification System</i>
OXPHOS	<i>Oxidative Phosphorylation System</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDHc	Complejo piruvato deshidrogenasa
RMC	Resonancia Magnética Cerebral
SAG	Síndrome de Aicardi-Goutières
TC	Tomografía Computarizada

LISTA DE DEFINICIONES:

Enfermedad metabólica: Cualquier condición en la cual una alteración primaria de una vía bioquímica es intrínseca a características específicas bioquímicas clínicas y/o patofisiológicas.

Enfermedad minoritaria: En Europa, se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a 1 persona de cada 2.000.

Ganglios Basales (Núcleos basales): Estructuras pares íntimamente conectadas, de sustancia gris, subcorticales, que comprenden el estriado (caudado y putamen), el pálido (globo pálido y sustancia innominada), núcleos subtalámicos, la sustancia *nigra* y el núcleo pedúnculo pontino.

Hereditario: Rasgos que tienen una causa genética primaria definida, sin importar si el material genético fue heredado de un progenitor o apareció de novo.

Mutación: Variantes genéticas que tienen consecuencias clínicas confirmadas.

Trastorno metabólico: Incluye cualquier tipo de alteración metabólica sin importar la causa o su asociación con manifestaciones clínicas.

Trastornos del movimiento: Alteración fundamental de la activación muscular en los cuales hay un exceso de movimiento (hipercinesia) o una escasez de movimientos voluntarios y automáticos (hipocinesia); en ausencia de debilidad o espasticidad.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURAS

1. **Figura 1** Anatomía de los ganglios basales.
2. **Figura 2** Modelo actual de la anatomía funcional de los circuitos corticos cortico-estriado-pálido-tálamo-corticales.
3. **Figura 3** Circuitos eferentes estriatales.

TABLAS

1. **Tabla 1** Clasificación fenomenológica de los trastornos del movimiento
2. **Tabla 2** Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base
3. **Tabla 3** Correlación entre el fenotipo radiológico y el genotipo en pacientes con Síndrome de Leigh.
4. **Tabla 4** Métodos de diagnóstico molecular en pacientes con lesiones en los ganglios basales y enfermedad mitocondrial.

SUMMARY

INTRODUCTION: The aetiology of basal ganglia diseases in childhood is heterogeneous. The first approach is to exclude acquired perinatal (i.e. hypoxic–ischaemic encephalopathy or hyperbilirubinaemia) and postnatal brain injury (Van Cauter et al. 2020). In bilateral basal ganglia (BBG) lesions of unknown aetiology, next-generation sequencing (NGS) is necessary to search for genetic causes of Leigh syndrome, inborn errors of metabolism, copper or manganese dyshomeostasis, neurodegeneration with brain iron accumulation, brain calcifications, and neurodegenerative conditions (Lake et al. 2016; Ebrahimi-Fakhari, Van Karnebeek, and Münchau 2019; Witters et al. 2017; Tuschl et al. 2016; Hayflick, Kurian, and Hogarth 2018; Tonduti et al. 2018).

Different NGS techniques can be used according to the phenotype, genetic background, and mutational mechanisms (Stenton and Prokisch 2020). However, the best approach to molecular diagnosis in children with BBG diseases needs to be defined. Additionally, few studies have prospectively evaluated the utility of radiological pattern recognition and biomarker analysis in the genetic characterization of childhood-onset BBG diseases (McNeill et al. 2008; Steenweg et al. 2010; Quattrocchi et al. 2013; Sofou et al. 2013; Livingston et al. 2014; Baker et al. 2015; Bonfante et al. 2016; La Piana et al. 2016; de Beaurepaire et al. 2018; Alves et al. 2020; Mohammad et al. 2020; Shribman et al. 2021).

HYPOTHESIS: The hypothesis of this thesis is founded on the genetic origin of most of the phenotypes present with basal ganglia disease in childhood. NGS techniques would allow identifying this genetic origin. A diagnostic approach combining NGS, deep phenotyping and biomarkers analysis would allow achieving an early diagnosis.

OBJECTIVES: The main objective was to identify the genetic origin of basal ganglia diseases in childhood.

METHODS AND RESULTS: The methods and results of this thesis are detailed in the following publications:

Baide-Mairena H, Martí-Sánchez L, Marcé-Grau A, Cazorro-Gutiérrez A, Sánchez-Montanez A, Delgado I, et al., **Genetic diagnosis of basal ganglia disease in childhood.** *Dev Med Child Neurol.* 2022 Jan 5. doi: 10.1111/dmcn.15125. Epub ahead of print. PMID: 34988976.

Masnada S, Martinelli D, Correa-Vela M, Agolini E, **Baide-Mairena H**, Marcé-Grau A, et al., **PRKRA-Related Disorders: Bilateral Striatal Degeneration in Addition to DYT16 Spectrum.** *Mov Disord.* 2021 Apr;36(4):1038-1040.

Baide-Mairena H, Gaudó P, Martí-Sánchez L, Emperador S, Sánchez-Montanez A, Alonso-Luengo O, Correa M, et al., **Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUFAF6 cause isolated bilateral striatal necrosis and progressive dystonia in childhood.** *Mol Genet Metab.* 2019 Mar;126(3):250-258. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.001. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30642748.

DISCUSSION: In this prospective multicentre study, we analysed a series of 62 children with BBG lesions of unknown aetiology presenting with psychomotor arrest and/or regression and movement disorders. Our diagnostic algorithm started with a clinical and radiological evaluation followed by a combination of NGS techniques, and, in parallel, with the study of biomarkers. This approach led to the diagnostic confirmation of genetic and acquired aetiologies in most patients. The molecular diagnosis rate was increased from 33% with custom panels to 41% with WES. In our experience, multi-gene panels were insufficient to encompass the broad genetic and phenotypic heterogeneity detected in our series, whereas WES allowed the identification of new phenotype–genotype associations. In fact, not all the genes detected by WES were included in the multi-gene panels, indicating that panels may become rapidly outdated and require periodic design. Moreover, when facing the continuously evolving shortlist of monogenic disorders causing basal ganglia disease, WES provides the opportunity of periodic analysis of sequenced data (Stenton and Prokisch 2020). Our diagnosis rate increased to 48% when nuclear and mitochondrial DNA analyses were combined, confirming the relevant role of mitochondrial defects in childhood BBG disease. In the near future, WES or whole genome sequencing may be the single diagnostic technique for the detection of nDNA and mtDNA variants (Lake et al. 2016). Unfortunately, the time elapsed from disease onset to diagnostic confirmation was extremely long, and patients underwent several invasive diagnostic tests. Early NGS should avoid unnecessary procedures, improve management and prognosis, and provide genetic counselling to the families (Meng et al. 2017; Witters et al. 2017). We identified 22 BBG-related genes involved in different cellular pathways. Mitochondrial defects were the most frequent (57%). Among them, mtDNA mutations were overrepresented (37%) compared with other reports (Kohda et al. 2016). Most children with BBG T2-hyperintensity had Leigh syndrome, half of them caused by oxidative phosphorylation system structural subunits or assembly factor defects. Other mitochondrial defects involved pyruvate dehydrogenase E1- α (*PDHA1*), mtDNA maintenance (*SUCLG1*), mitochondrial thiamine pyrophosphate carrier (*SCL25A19*), valine metabolism (*ECHS1* and *HIBCH*), and mitochondrial lipoic acid synthesis (*MECR*). Early recognition of this group of mitochondrial disorders is especially relevant, as some of them are amenable to dietary interventions and cofactor supplementations. In particular, early thiamine supplementation has proven efficacy in children with *PDHA1*, *SLC19A3*, *TPK1*, and *ECHS1* genetic defects (Ortigoza-Escobar et al. 2016; van Dongen et al. 2015). One-third of children with BBG T2-hyperintensity had mutations in dystonia and/or epilepsy genes highly expressed in the striatum, some of them involved in the regulation of transmembrane signalling pathways (*GNAO1*), sodium channels (*SCN2A*), α -1 interferon pathway (*ADAR*), translation and apoptosis (*PRKRA*), and structural proteins of astrocytes (*GFAP*) and microtubules (*TUBB4A*) (Whitaker et al. 2001; Danti et al. 2017; Lemmon et al. 2013; Hol and Pekny 2015; Curiel et al. 2017). We described an expanded phenotypic spectrum of some genetic defects, as BBG disease was not reported in patients with *GNAO1* (Danti et al. 2017), reported once in a patient with *PRKRA* (Lemmon et al. 2013), and occasionally described in patients with *SCN2A* (Howell et al. 2015).

In children with BBG lesions of genetic cause, hierarchical clustering analysis identified three clusters: the pallidal, neostriatal, and striatal plus clusters. Patients from the pallidal cluster showed a predominant involvement of the globus pallidus, including cavitation, and were affected by metabolic conditions such as *HIBCH*, *PDHA1*, *MECR*, and *GFAP* defects. Patients from the neostriatal cluster showed a noticeable sparing of other brain structures and different patterns of striatal involvement: *ADAR*-related patients

with AGS had BBG T2/T1-hyperintensity corresponding to computed tomography calcifications; patients with Leigh syndrome with *NDUFAF5*, *NDUFAF6*, *SUCLG*, and *SLC25A19* defects had BBG T2-hyperintensity associated with atrophy and/or cavitation. BBG cavitation is a mitochondrial hallmark, previously described in *NDUFV1* (Lal et al. 2013), *SLC19A3* (Ortigoza-Escobar et al. 2017), *PDHA1* (van Dongen et al. 2015), *NDUFAF6* (Bianciardi et al. 2016) and methylmalonic acidaemia (Baker et al. 2015). Finally, we observed prominent brain and cerebellar atrophy in patients with mtDNA defects comprising the striatal plus cluster. According to these results, the recognition of the three basal ganglia clusters could help guide further diagnostic tests.

Children with BBG calcifications were affected by α -1 interferonopathies (*ADAR*, *IFIH1*, *RNASEH2B*), defects in angiogenesis (*RNF213*), and complex I assembly (*NUBPL*). Remarkably, BBG calcification was a new radiological phenotype associated with *RNF213* and *NUBPL* (Harel et al. 2015; Protasoni et al. 2020). The infant with mutations in *NUBPL* was initially suspected to have AGS owing to the presence of BBG calcifications, elevated CSF neopterin, and liver enzymes. The child with a novel pathogenic variant in *RNF213* originally presented with seizures and BBG calcifications at 7 months old, and was diagnosed with a stroke and moyamoya disease at 3 years. To date, there is only one reported patient with moyamoya disease and basal ganglia calcifications who lacked molecular confirmation (Uchikawa et al. 2017).

In our study, the scans were prospectively evaluated at the time of inclusion; therefore the review process was performed before a genetic diagnosis was obtained. This design reduced bias compared with other retrospective studies that performed neuroimaging studies in children with acquired and genetic causes of basal ganglia disease (Mohammad et al. 2020) or Leigh syndrome (Alves et al. 2020). Compared with these studies, we found a similar distribution of neostriatal lesions in mitochondrial diseases, with a predominance of cerebral and cerebellar atrophy in mtDNA defects (Alves et al. 2020). Cluster analysis also allowed us and others (Mohammad et al. 2020) to differentiate neostriatal from pallidal lesions, with different aetiological categories concerning each group. Despite accurate inclusion criteria, 13% of patients were finally diagnosed with acquired brain injury after negative genetic testing. All of them showed well-defined radiological patterns already reported (Van Cauter et al. 2020; Mohammad et al. 2020). Several reasons led physicians to suspect a genetic diagnosis in these children. NGS studies may be necessary when clinical investigations cannot help confirm or exclude an acquired aetiology, especially in the absence of reliable biomarkers, as genetic results have relevant consequences on genetic counselling.

In this study, high plasma or CSF lactate concentrations were inconsistently detected in patients with Leigh syndrome and other genetic defects, and should not be considered mandatory for the diagnosis of Leigh syndrome (Lake et al. 2016). In addition, respiratory chain complex enzymatic activities were misleading for a significant number of children owing to false positive and negative results; therefore invasive biomarkers in children with BBG disease should not be recommended as first line diagnostic test. According to our experience, we have proposed a diagnostic approach to BBG diseases in childhood. On the basis of different clinical–radiological phenotypes, we propose a diagnostic algorithm which prioritizes early use of NGS. For each neuroimaging basal ganglia pattern, specific biomarkers are suggested, including non-invasive mitochondrial biomarkers in the presence of BBG T2-hyperintensity lesions or basal ganglia calcifications, α -interferon levels and stimulated genes in BBG calcifications and striatal lesions (Rice et al. 2017, 2020), and manganese, iron, and copper metabolites in BBG trace element deposition (Mohammad et al. 2020; Marti-Sanchez et al. 2018).

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades que cursan con degeneración de los ganglios basales en la infancia usualmente se manifiestan con retraso y/o regresión del desarrollo, trastornos del movimiento, trastorno motor complejo y discapacidad intelectual (Sofou et al. 2014; Ortigoza-Escobar et al. 2017; Obeso et al. 2014; Hayflick, Kurian, and Hogarth 2018). Lo anterior pone de manifiesto el papel preponderante de los ganglios basales en los procesos implicados en el control motor, la cognición, la conducta, la emoción y la motivación (Lanciego, Luquin, and Obeso 2012; Obeso et al. 2014; Tremblay et al. 2015). La degeneración de los ganglios basales entendida como pérdida neuronal, se puede observar en la anatomía patológica de los estudios post mortem y se ha correlacionado con las imágenes de resonancia magnética cerebral (RMC) como cambios en la señal en algunas entidades bien definidas como en el Síndrome de Leigh y la enfermedad de Wilson (Lake et al. 2015; Shribman et al. 2021). Esta degeneración de los ganglios basales puede estar ocasionada por causas adquiridas o hereditarias (Mohammad et al. 2016; Van Cauter et al. 2020; Zuccoli et al. 2015; Quattrocchi et al. 2013). Dichas enfermedades hereditarias constituyen en sí mismas enfermedades minoritarias. En Europa se considera que una enfermedad es rara cuando pone en peligro la vida o es crónicamente debilitante y afecta a 1 de cada 2.000 personas. Colectivamente, 7-10% de las personas tienen una de las 5000 - 8000 enfermedades consideradas raras y afectan 27 – 36 millones de personas en la Unión Europea. Constituyen un gran reto de salud pública por la falta de tratamientos eficientes y diagnóstico certero en la mayoría de los casos (Commission, Innovation, and Grauman 2016; Commission and Innovation 2017). El diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras puede llegar a ser muy complejo y llegar tarde para muchos pacientes. El primer paso en el abordaje diagnóstico es descartar las causas adquiridas, que incluyen lesión cerebral perinatal debido a encefalopatía hipóxica isquémica (Okerefor et al. 2008; A. I. Maller et al. 1998), o hiperbilirrubinemia neonatal (Watchko 2016; Kitai et al. 2020), y muchas otras causas de lesión cerebral postnatal incluyendo enfermedades autoinmunes, infecciones, intoxicaciones, tumores, y enfermedad vascular (Armangue et al. 2020; Dracopoulos et al. 2010; Hussain et al. 2017; Jeon et al. 2018; Villani et al. 2008; Rath et al. 2013).

Por otro lado, cerca del 80% de las enfermedades raras son enfermedades genéticas (Commission and Innovation 2017). En algunos niños con lesiones bilaterales de los ganglios basales de causa desconocida, las técnicas de secuenciación masiva han permitido la identificación de muchas causas genéticas, entre ellas el Síndrome de Leigh (Taylor et al. 2014; Pronicka et al. 2016; Lake et al. 2016; Stenton et al. 2022), alteraciones en la homeostasis del cobre o manganeso (Tuschl et al. 2016; Czlonkowska, Litwin, and Dusek 2019), enfermedad con neurodegeneración por acúmulo de hierro cerebral (Tello et al. 2018; Hayflick, Kurian, and Hogarth 2018) y otros errores innatos del metabolismo (Schreiber et al. 2012; Patel et al. 2012; Garbade et al. 2014; Baker et al. 2015; Ebrahimi-Fakhari, Van Karnebeek, and Münchau 2019) calcificaciones intracraneales (Chung et al. 2005; Livingston et al. 2013; La Piana et al. 2016; Tonduti et al. 2016; Finsterer and De Carvalho 2017) y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Huntington juvenil (Ho et al. 1995). Solo algunas enfermedades se pueden ver beneficiadas

de tratamientos dirigidos con cofactores, suplementación con vitaminas y dietas específicas (van Dongen et al. 2015; Ortigoza-Escobar et al. 2014; Parikh et al. 2015; Wolff et al. 2017; Lee et al. 2020; Tonduti et al. 2020; Crow, Shetty, and Livingston 2020). Sin embargo, el diagnóstico genético precoz además de ofrecer la oportunidad de tratamiento en los casos en los que está disponible, también ofrece un manejo especializado, con pautas de seguimiento específicos en los casos en los que los tratamientos aún no están disponibles. Lo anterior promueve mejoría en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además, el diagnóstico molecular amplía el conocimiento necesario para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y permite el consejo genético para las familias afectas (French et al. 2019; Crow, Shetty, and Livingston 2020). Por otro lado, las técnicas de secuenciación masiva, han permitido acortar los tiempos de diagnóstico en muchos casos y reducir exploraciones complementarias invasivas y/o repetidas en los pacientes (French et al. 2019; Meng et al. 2017; Witters et al. 2017).

Se pueden utilizar diferentes técnicas de secuenciación de acuerdo con la historia familiar, la homogeneidad del fenotipo y mecanismos mutacionales (Stenton and Prokisch 2020). Sin embargo, ningún trabajo ha abordado específicamente cual es la mejor estrategia para el diagnóstico genético de las enfermedades que cursan con lesiones bilaterales de los ganglios basales. Existen revisiones en la literatura sobre las características radiológicas y características genéticas de estos pacientes, pero muy pocos han evaluado de manera prospectiva la utilidad del reconocimiento de patrones radiológicos y el análisis de biomarcadores en la caracterización genética de la enfermedad ganglio basal de debut en la infancia (Mcneill, Hayflick, and Schenk 2008; Steenweg et al. 2010; Quattrocchi et al. 2013; Sofou et al. 2013; Livingston et al. 2013; Baker et al. 2015; Bonfante et al. 2016; La Piana et al. 2016; Beaurepaire et al. 2018; Alves et al. 2020; Mohammad et al. 2020; Shribman et al. 2021).

El principal objetivo de mi investigación doctoral fue identificar el origen genético de las enfermedades que cursan con alteraciones de los ganglios basales en un grupo de pacientes pediátricos sin diagnóstico definido. Este objetivo se abordó en las tres publicaciones que se presentan en esta tesis. El presente trabajo, parte de la hipótesis del origen genético de la mayoría de los fenotipos clínicos que cursan con alteraciones de los ganglios basales en la infancia. El empleo de técnicas de secuenciación masiva como el análisis de paneles de genes candidatos, exoma, y la secuenciación completa de DNA mitocondrial permitirá determinar el origen genético.

El estudio de imagen mediante resonancia magnética cerebral (RMC) constituye una importante herramienta que sirve como punto de partida para guiar el abordaje diagnóstico de los pacientes con patología ganglio basal. Su utilidad se verá potenciada con el reconocimiento de patrones de las características radiológicas, correlacionados con el defecto genético o etiología subyacente.

Se ha propuesto un abordaje diagnóstico que incluye la caracterización clínica, radiológica, el uso de biomarcadores y la combinación de técnicas de secuenciación masiva incluyendo paneles de genes candidatos, secuenciación completa del exoma y del DNA mitocondrial. Este abordaje ha permitido analizar la tasa de diagnóstico para cada test, y alcanzar el diagnóstico genético en casi la mitad de los pacientes. Además se incluye un análisis de reconocimiento de patrones de los hallazgos observados en la resonancia magnética cerebral de los pacientes diagnosticados, que ha identificado tres grupos de pacientes con características similares de las lesiones en los ganglios basales, permitiendo la correlación fenotipo genotipo.

En esta introducción se desarrollan conceptos esenciales sobre la anatomía, embriología, función y circuitos neuronales en los que participan los ganglios basales. Proporciona una visión general de la

expresión clínica de la disfunción de los ganglios basales. Sirve de marco para esta tesis abordando las características clínicas y moleculares de patologías en las que comúnmente se observan lesiones en los ganglios basales en la infancia. Además se realiza una revisión de publicaciones previas e investigaciones recientes en el desarrollo de técnicas de diagnóstico genético en enfermedades de los ganglios basales.

1.1. LOS GANGLIOS BASALES (NÚCLEOS BASALES)

Los ganglios basales o núcleos basales, son estructuras pares íntimamente conectadas, de sustancia gris, subcorticales, que comprenden el estriado (caudado y putamen) y el pálido (globo pálido y sustancia innominada). Debido a su cercana conectividad anatómica e implicaciones fisiopatológicas se incluyen a las estructuras localizadas en el diencefalo (núcleos subtalámicos), el mesencefalo (la sustancia *nigra*) y el puente (núcleo pedunculopontino) (ten Donkelaar 2020; Obeso et al. 2014; Lanciego, Luquin, and Obeso 2012; Kandel et al. 2012).

1.1.1. Desarrollo embrionario

El prosencefalo comprende las estructuras derivadas de la parte rostral del disco neural. El prosencefalo primario se divide en dos componentes mayores: el diencefalo caudal y el prosencefalo secundario. Este último, incluye el hipotálamo (diencefalo rostral), las vesículas ópticas, la región preóptica y el telencefalo (ten Donkelaar, Lammens, and Hori 2014; Puelles et al. 2013).

Las dos mayores subdivisiones telencefálicas son el *pallium* (techo) que se convertirá en el futuro córtex cerebral, y el *subpallium* que dará lugar a las eminencias gangliónicas o ventriculares durante la 6ª semana de desarrollo embrionario, y estas a los ganglios basales (ten Donkelaar, Lammens, and Hori 2014).

La eminencia gangliónica medial involucra la formación del globo pálido y la eminencia gangliónica lateral da lugar al cuerpo estriado: los núcleos, caudado y putamen. A la 8ª semana de desarrollo embrionario, el núcleo caudado y putamen ya son reconocibles (ten Donkelaar, Lammens, and Hori 2014; Puelles et al. 2013).

1.1.2. Anatomía Macroscópica

Los núcleos basales se localizan en el telencefalo (el estriado y el pálido), en el diencefalo (el núcleo subtalámico) y en el mesencefalo (la sustancia *nigra*) (Ten Donkelaar et al. 2017; Lanciego, Luquin, and Obeso 2012).

Tanto el estriado como el pálido se han clasificado en partes dorsal y ventral. Las partes ventrales están primariamente relacionadas con el sistema límbico. El complejo estriatal está compuesto por la porción dorsal (núcleos caudado, putamen y globo pálido) y la porción ventral (núcleo *accumbens* y tubérculo olfatorio) (ten Donkelaar 2020).

Los núcleos caudado caudado y putamen tienen el mismo origen, la misma estructura y muy similares conexiones aferentes talámicas y corticales. Están separados por la cápsula interna, y a nivel rostral se encuentran conectados por los puentes de sustancia gris caudolenticulares y transcapsulares. El putamen y el globo pálido adyacente conforman el núcleo lenticular (**Figura 1**). La porción dorsal del pálido está

comprendida por el globo pálido y la porción ventral por la sustancia innominada. La presencia de un gran número de fibras mielinizadas confiere su color pálido característico al globo pálido. Una lámina medular medial divide al globo pálido en un segmento lateral o externo (GPe) y un segmento medial o interno (GPi), cada uno con diferentes conexiones (ten Donkelaar 2020).

La sustancia *nigra* (SN) incluye a dos núcleos separados, *pars compacta* (SNc, porción medio-dorsal) y *pars reticulata* (SNr, porción ventro-lateral). El núcleo subtalámico es un pequeño núcleo localizado entre el tálamo y la sustancia *nigra* (ten Donkelaar 2020).

La topografía de las proyecciones corticoestriatales, la distribución de las proteínas unidas a calcio y de la proteína de neurofilamento SMI-32 ha permitido identificar tres territorios anatómo-funcionales. Cada territorio se encuentra irrigado por diferentes arterias: a) zona sensoriomotora localizada en el putamen e irrigada por las lentículo-estriadas laterales, b) zona asociativa localizada en el caudado e irrigada por las arterias lentículo-estriadas mediales y c) la zona límbica en el estriado ventral forma parte de la distribución de la arteria recurrente de Heubner (ten Donkelaar 2020; ten Donkelaar, Kachlik, and Tubbs 2018).

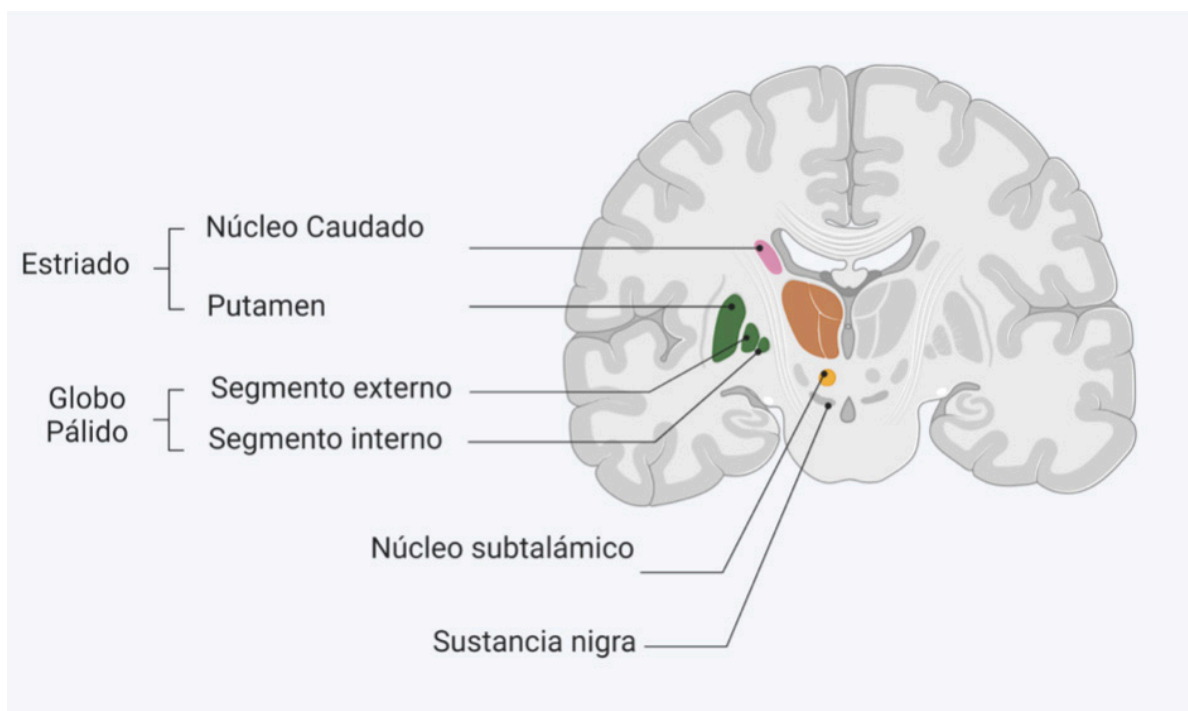


Figura 1. Anatomía de los ganglios basales. Plano coronal que muestra la localización de los ganglios de la base. En color verde el núcleo lenticular conformado por los núcleos putamen y globo pálido. En color rosado el núcleo caudado en color naranja el tálamo, en color amarillo el subtálamo y en gris la sustancia nigra.

1.1.3. Anatomía microscópica

El estriado está compuesto por tres tipos de neuronas (1) neuronas principales, las neuronas medianas espinosas, (2) varias poblaciones de interneuronas GABAérgicas; y (3) una población de interneuronas colinérgicas (Tremblay et al. 2015; ten Donkelaar, Lammens, and Hori 2014; Kandel et al. 2012).

La inervación dopaminérgica del cerebro prenatal está organizada en áreas de tejido estriatal ricos en acetilcolinesterasa (AChE) llamadas matriz estriatal. Estas, contienen a su vez un mosaico de pequeñas zonas con una actividad baja de AChE llamadas estriosomas (parches). Los estriosomas son aun claramente identificables en el cerebro adulto (ten Donkelaar, Kachlik, and Tubbs 2018).

Los estriosomas reciben aferencias corticoestriatales desde la capa V profunda, y sus neuronas espinosas medianas se proyectan hacia la parte compacta dopaminérgica de la sustancia nigra (SNc). La matriz estriatal recibe la información desde la capa V superficial y sus neuronas se proyectan hacia la porción reticular de la sustancia nigra (SNr) (ten Donkelaar, Kachlik, and Tubbs 2018).

1.1.4. Organización funcional

Los ganglios basales reciben la mayor parte de la información desde una gran parte de la corteza cerebral a través de proyecciones glutamatérgicas hacia parte del estriado (núcleo caudado, putamen o *accumbens*). La información proveniente de diferentes áreas corticales se mantiene separada mientras viaja por estas rutas. Actualmente, se piensa que hay múltiples circuitos aferentes paralelos desde el córtex cerebral hacia los ganglios basales, conocidos como vías motoras, oculomotoras, límbicas y prefrontales.

Las neuronas corticales hacen sinapsis con las neuronas inhibitorias espinosas de mediano tamaño GABAérgicas que conforman el 98 % del estriado. Estas últimas, constituyen la vía eferente que envía axones hacia GPi, GPe y la SNr para llevar la información al tálamo y al córtex frontal formando los circuitos cortico-estriado-pálido-tálamo-corticales. Cada una de las vías tiene la misma organización básica (ten Donkelaar 2020; Wichmann, Bergman, and DeLong 2018; Lanciego, Luquin, and Obeso 2012; Kandel et al. 2012).

Los ganglios basales y sus núcleos relacionados se pueden categorizar en núcleos aferentes, núcleos eferentes y núcleos intrínsecos. Los núcleos aferentes son el caudado, el putamen y el núcleo *accumbens* y reciben la información proveniente del córtex, el tálamo y la sustancia *nigra*. Los núcleos eferentes incluyen al globo pálido, y la sustancia *nigra pars reticulata*. Estos envían información hacia el tálamo. Finalmente los núcleos intrínsecos incluyen el segmento externo del globo pálido y la sustancia *nigra pars compacta* localizados entre los núcleos aferentes y eferentes en el circuito de transmisión de la información (Obeso et al. 2014).

Circuitos aferentes

Las áreas corticales sensorimotoras, asociativas y límbicas se proyectan hacia el estriado y dan lugar a las vías cortico-estriado-pálido-tálamo-corticales (**Figura 2**). El putamen procesa la información motora, el caudado la información cognitiva y el *accumbens* la información emocional y motivacional (ten Donkelaar 2020; Wichmann, Bergman, and DeLong 2018; Tremblay et al. 2015; Kandel et al. 2012):

- a) El circuito motor parte del área motora pre-central. Es el responsable de diferentes aspectos del procesamiento motor (planificación motora, coordinación de secuencias de movimiento, ejecución del movimiento). La formación y ejecución de los movimientos habituales parecen involucrar diferentes áreas del estriado. Durante etapas tempranas del aprendizaje procedimental, el estriado ventral y el caudado parecen ser los sitios primarios de actividad, mientras durante

estadios tardíos de aprendizaje y ejecución de los movimientos aprendidos, el estriado dorsolateral es el más activo (Kandel et al. 2012).

- b) El circuito oculomotor se origina en el campo visual frontal y en el área visual suplementaria, involucra regiones oculomotoras de la porción posterior del núcleo caudado y putamen, neuronas oculomotoras del GPe, núcleo subtalámico, y SNr, núcleos mediodorsales, ventral anterior y ventrolateral del tálamo. Además la SNr envía proyecciones descendentes al colículo superior para el inicio de los movimientos sacádicos oculares (Kandel et al. 2012).
- c) Los circuitos prefrontales están involucrados en diferentes aspectos cognitivos y de las funciones ejecutivas. (i) El circuito prefrontal dorsolateral se origina en las áreas 9 y 10 de Brodmann en el córtex cerebral y se proyecta hacia la cabeza del caudado, el cual se proyecta a la porción dorsomedial del GPi y la porción rostral de la SNr. Las proyecciones de esta región terminan en los núcleos ventral anterior y medio dorsal del tálamo y el área dorsolateral del córtex prefrontal. Este circuito se ha relacionado con funciones ejecutivas por ejemplo conductas organizativas como respuesta a problemas complejos y a utilizar habilidades verbales en la solución de problemas (Kandel et al. 2012).

(ii) El circuito lateral orbitofrontal surge en el córtex lateral prefrontal y se proyecta al núcleo caudado ventromedial. Interconecta porciones los ganglios basales y el tálamo y luego regresa al córtex orbitofrontal. Juega un papel importante en la mediación de la empatía y las conductas socialmente aceptables (Kandel et al. 2012).
- d) El circuito límbico comienza con proyecciones desde el córtex cingulado anterior y orbitofrontal medial hacia el estriado ventral que también recibe información desde el hipocampo, la amígdala y el córtex entorrinal. El estriado ventral se proyecta hacia el pálido ventral y la SNr. Desde allí la vía se continúa hacia el núcleo dorsal del tálamo que se proyecta nuevamente al córtex cingulado anterior. Este circuito juega un papel importante en la conducta motivacional (Tremblay et al. 2015; Kandel et al. 2012).

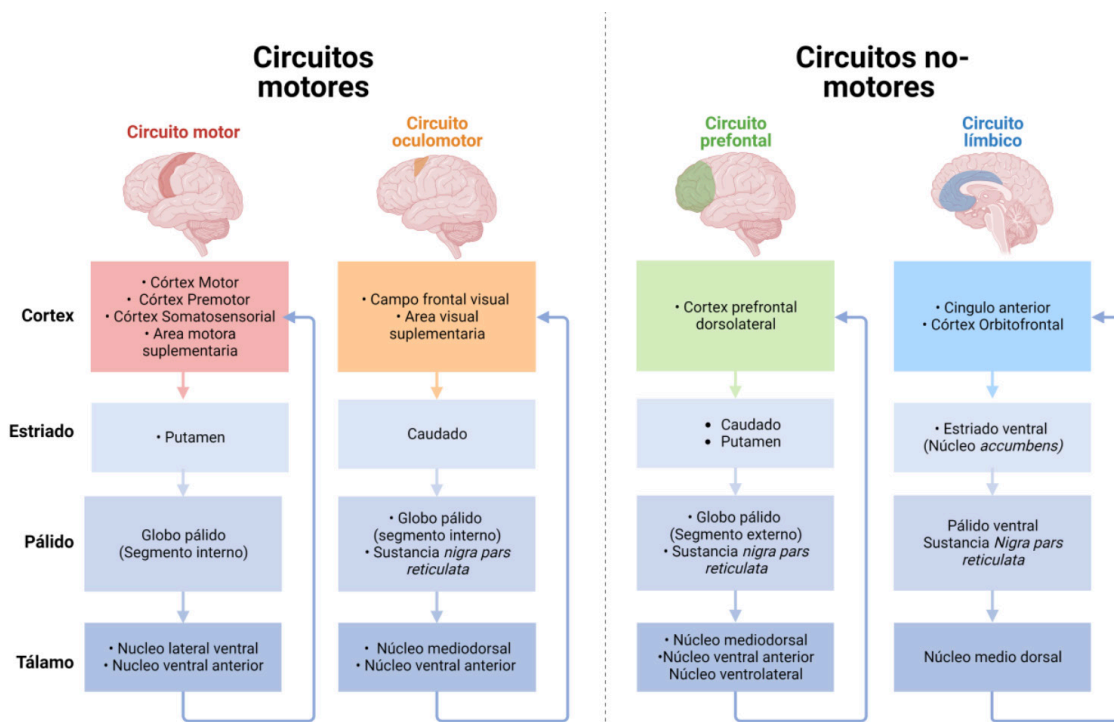


Figura 2. Modelo actual de la anatomía funcional de los circuitos corticos cortico-estriado-pálido-talamo-corticales. Son paralelos, van desde el córtex cerebral hacia los ganglios basales, se conocen como vías: motora, oculomotora, límbica y prefrontal. Las neuronas corticales hacen sinapsis con las neuronas inhibitorias espinosas de mediano tamaño GABAérgicas en el estriado. Estas últimas constituyen la vía eferente que envía axones hacia GPi, GPe y la SNr para llevar la información al tálamo y al córtex frontal (Wichmann, Bergman, and DeLong 2018; Lanciego, Luquin, and Obeso 2012; ten Donkelaar 2020).

Circuitos eferentes

Las principales vías eferentes estriatales son las vías directa, indirecta e hiper-directa (**figura 3**). Esta clasificación es la base para explicar la fisiopatología de los trastornos del movimiento (ten Donkelaar 2020; Wichmann, Bergman, and DeLong 2018; Kandel et al. 2012):

- 1) La vía indirecta está conformada por proyecciones estriatales hacia el GPe, co-localizan encefalina y expresan predominantemente los receptores D2 de dopamina. La mayor parte de las vías eferentes GABAérgicas del GPe se dirigen al núcleo subtalámico.
- 2) La vía directa formada por neuronas estriatales hacia el GPi y la SNr y que contienen sustancia P, dinorfina y expresan de manera preferencial los receptores D1 de dopamina. La mayor parte de la información por esta vía viaja hacia el tálamo y al núcleo pedúnculo pontino.
- 3) La vía hiper-directa describe las proyecciones excitatorias glutamatérgicas desde el córtex hacia los núcleos subtalámicos (NST), sin pasar antes por el GPi, y la SNr.

La actividad de las dos vías principales, directa e indirecta, está influenciada por la liberación de dopamina en el estriado desde las terminales de las proyecciones nigroestriatales. La liberación de dopamina en el estriado lleva a la inhibición/reducción de la actividad inhibitoria GABAérgica de los ganglios basales al tálamo y al tallo, por tanto, aumento de la actividad talámica y cortical

y con ello un incremento global del movimiento. Por el contrario, la disminución de dopamina liberada en el estriado (como en la enfermedad de Parkinson), aumenta la actividad del GPi/SNr y la inhibición de la transmisión talamocortical, con ello una reducción global del movimiento. Contrario al resto de las conexiones intrínsecas inter-nucleares de los ganglios basales que son GABAérgicas, los núcleos subtalámicos son glutamatérgicos. La lesión de los núcleos subtalámicos se manifiesta como un trastorno del movimiento hiperkinético (Wichmann, Bergman, and DeLong 2018).

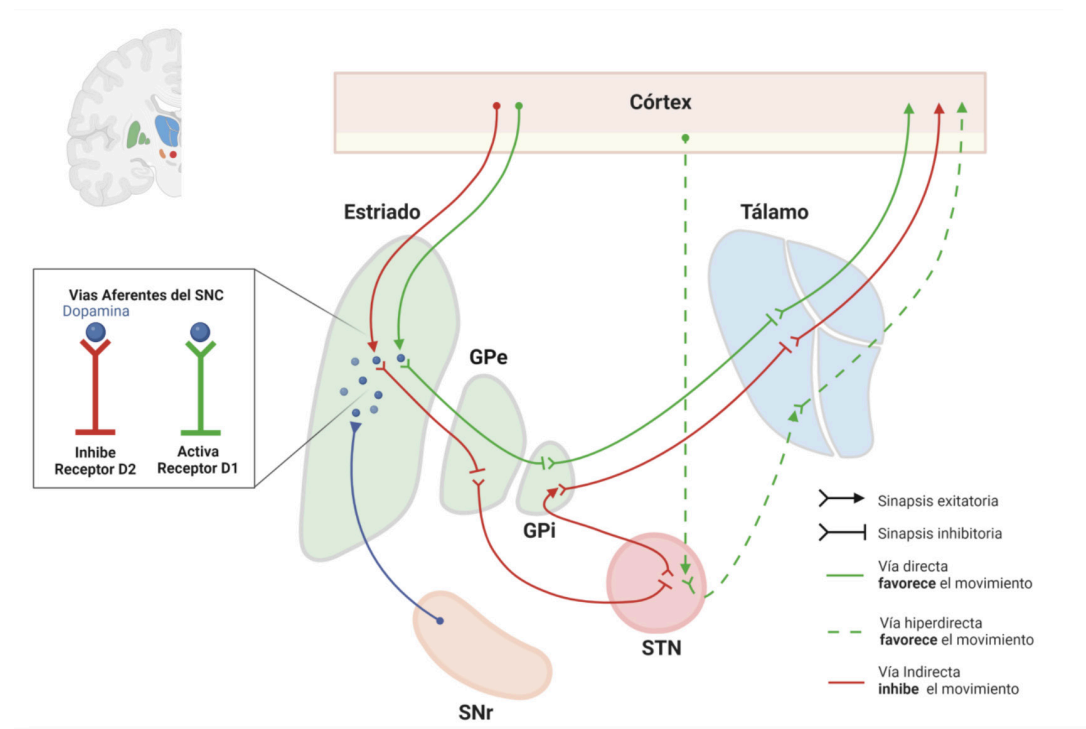


Figura 3. Circuitos Eferentes Estriales. Se muestran las vías a través de las cuales el estriado, el mayor receptor de las proyecciones corticales hacia los ganglios basales, se conecta con las estructuras aferentes, GPi y la SNr, a través de proyecciones que emanan de dos diferentes tipos neuronales. La vía directa (color verde) conecta las neuronas medianas espinosas que expresan el receptor de dopamina D1 y se dirigen hacia las neuronas en GPi/SNr. La vía indirecta (color rojo) de origina en las neuronas que expresan al receptor de dopamina D2, se conectan con el GPe y los núcleos subtalámicos (NST) y posteriormente alcanzan el GPi/SNr (Wichmann, Bergman, and DeLong 2018). En términos generales, las vías directa e hiperdirecta facilitan el movimiento mediante la activación de los receptores D1 de dopamina, la vía indirecta inhibe el movimiento por la activación de los receptores D2 de dopamina.

La activación de las vías dopaminérgicas estriales puede estar modulada mediante segundos mensajeros. Estos incluyen los receptores acoplados a proteína G (G Protein-Coupled Receptors; GPCR). Una de las proteínas más abundantes en el cerebro es la subunidad alfa 0 de la proteína G ($G\alpha_0$) codificada por el gen *GNAO1A* que regula la producción de AMP cíclico (Muntean et al. 2021).

1.2. ENFERMEDADES DE LOS GANGLIOS BASALES

Las anomalías de los ganglios basales pueden ser congénitas o adquiridas. Las anomalías congénitas de los ganglios basales, derivadas de defectos de la embriogénesis, son raras. En los defectos adquiridos, los ganglios basales muestran un desarrollo normal y después sufren una lesión aguda, subaguda o crónica (De Mori et al. 2019). Estas lesiones pueden ser observables en las imágenes de resonancia magnética cerebral como alteración de la señal o en su anatomía.

Los ganglios basales están involucrados en la regulación de funciones autonómicas, motoras, sensitivas, límbicas y endocrinas, en consecuencia, sus demandas metabólicas exceden aquellas del córtex en estado basal (ten Donkelaar 2020; Kandel et al. 2012; Obeso et al. 2014). Los ganglios basales presentan especial vulnerabilidad a lesiones producidas por hemorragias subependimarias que afectan la eminencia gangliónica, status marmoratus, Síndrome de Leigh y Kernicterus (ten Donkelaar 2020; Riordan and Shapiro 2020; Cavanagh and Harding 1994). Son susceptibles de lesión dada su alta actividad metabólica en el cerebro inmaduro y a que posee una alta concentración de receptores excitatorios (ten Donkelaar 2020). Una característica común a los trastornos de los ganglios basales es la presencia de lesiones y neurodegeneración en poblaciones neuronales que muestran una vulnerabilidad selectiva. Esta característica es clara en trastornos metabólicos donde los órganos diana son el estriado (por ejemplo en enfermedades mitocondriales con acidosis láctica, homocistinuria, aciduria metilmalónica) y el globo pálido (ferritinopatías, intoxicación por cianuro, envenenamientos por monóxido de carbono, enfermedad de Wilson entre otras) (Obeso et al. 2014).

Las patologías que cursan con lesiones en los ganglios basales cursan con trastornos del movimiento, memoria, emociones y funciones cognitivas y derivan en retraso y/o regresión del neurodesarrollo con discapacidad importante (Obeso et al. 2014; Crow and Manel 2015; Lake et al. 2016; De Mori et al. 2019; Dusek et al. 2020; Stenton et al. 2022).

1.2.1. Enfermedades de los ganglios basales y control motor

Trastornos del movimiento

El término fue acuñado por Fahn en 1968 quien los define como síndromes neurológicos caracterizados por un trastorno fundamental de la activación muscular en los cuales hay un exceso de movimiento (hipercinesia) o una escasez de movimientos voluntarios y automáticos (hipocinesia); en ausencia de debilidad o espasticidad (Fahn 2011).

El exceso de movimiento se denomina hipercinesia e incluye a las discinesias (movimientos no naturales) y movimientos involuntarios anormales. La escasez del movimiento se refiere como hipocinesia (disminución de la amplitud del movimiento), bradicinesia (lentitud del movimiento) y acinesia (pérdida del movimiento) (Fahn 2011).

Tabla 1. Clasificación fenomenológica de los trastornos del movimiento.
De Fahn, Marsden, y Jankovic

Hipocinesias	Hipercinesias
Acinesia/bradicinesia (parkinsonismo)	Corea
Apraxia	Distonia
Cataplejía y caída súbita (Drop attacks)	Ataxia/asinergia/dismetría
Catatonía, depresión psicomotora y lentitud obsesiva	Mioclonias
Fenómeno de congelación	Tics
Lentitud hipotiroidea	Temblor
Marcha titubeante	Atetosis
Rigidez	Balismo
Rigidez muscular	Discinesias paroxísticas
Tics de bloqueo	Discinesias abdominales
	Discinesias hipnogénicas
	Espasmo Hemifacial
	Estereotipias
	Hiperekplexia
	Mioquimia y sincinesis
	Miorritmia
	Movimientos acatíticos
	Movimientos de dedos
	Movimientos periódicos durante el sueño
	Piernas inquietas
	Trastorno de conducta durante la fase movimientos oculares rápidos (REM) del sueño
	Trastornos de salto
	Tropezones

Tomado de (Jankovic et al. 2021).

La clasificación moderna de los trastornos del movimiento propuesta por Fahn, Marsden, y Jankovic y actualizada en la última versión de su libro, se puede observar en la **Tabla 1**. Las definiciones de los términos frecuentemente descritos se detallan a continuación (Fahn 2011; Jankovic et al. 2021):

- **Balismo:** movimientos de gran amplitud particularmente de las porciones proximales de las extremidades que resultan en agitación y «arrojamiento» de las extremidades. El balismo es muy frecuentemente unilateral (hemibalismo). Es comúnmente el resultado de una lesión en el núcleo sub talámico contralateral, de sus conexiones o de múltiples infartos lacunares en el estriado contralateral.
- **Corea:** Se refiere a movimientos irregulares, involuntarios, sin propósito, no rítmicos, súbitos, rápidos, no sostenidos que parecen fluir de una parte del cuerpo a otra. El movimiento es impredecible en el tiempo dirección y distribución.
- **Distonia:** Movimientos que tienden a ser sostenidos en el pico del movimiento, son usualmente de torsión y frecuentemente repetitivos, pueden progresar a posturas anormales sostenidas.
- **Mioclonia:** Las sacudidas mioclónicas son súbitas, breves, movimientos involuntarios como de choque causados por contracciones musculares (mioclonia positiva) o inhibiciones (mioclonia negativa).

- Temblor: Es el resultado de oscilaciones rítmicas o casi rítmicas, regulares, que afectan unas más partes del cuerpo; por ejemplo: las extremidades, la lengua, el cuello, la barbilla o las cuerdas vocales.
- Tics: consisten en movimientos anormales (Tics motores) o sonidos anormales (tics fónicos). Cuando ambos tipos de tics están presentes se designan con el término de Síndrome de *Gilles de la Tourette*. Frecuentemente varían en severidad en el tiempo y pueden cursar con remisiones y exacerbaciones. Ocurren de manera abrupta por periodos cortos en momentos de actividad motora de base normal. Son paroxísticos pero pueden llegar a ser continuos si son severos. La mayoría de las veces son repetitivos y se preceden usualmente de una sensación de incomodidad premonitoria que se alivia cuando se ejecuta el movimiento.
- Acinesia: ausencia de movimiento
- Bradicinesia: lentitud del movimiento
- Hipocinesia disminución de la amplitud de movimiento
- Parkinsonismo: Síndrome neurológico manifestado por la combinación de seis características motoras cardinales: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez, postura en flexión, congelamiento, pérdida de los reflejos posturales.

1.2.2. Enfermedades de los ganglios basales y cognición

Los ganglios basales, además de regular el movimiento, contribuyen a funciones cognitivas como el aprendizaje de las habilidades motoras. El estriado parece estar específicamente involucrado en el aprendizaje motor y la formación habitual de los patrones de movimiento (Kandel et al. 2012; Lanciego, Luquin, and Obeso 2012).

Las proyecciones dopaminérgicas de los ganglios basales están involucradas en funciones cognitivas como la toma de decisiones, el cambio de tareas, la realización de tareas simultáneas, las cuales están típicamente asociadas al lóbulo frontal. Además, están involucrados en los mecanismos de estimación del tiempo y el habla, que involucran grandes redes neuronales (Kandel et al. 2012).

Ejemplos importantes del rol de los ganglios basales en la cognición y las emociones son las enfermedades neurodegenerativas del adulto incluyendo la enfermedad de Parkinson y otras sinucleinopatías, la atrofia multisistémica, tautopatías, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, distonía mioclónica (Obeso et al. 2014; Tremblay et al. 2015; Wichmann, Bergman, and DeLong 2018).

1.2.3. Enfermedades de los ganglios basales y conducta

El papel de los ganglios basales en la selección de las acciones ha llevado a suponer que también participan en la adquisición de comportamientos que conllevan una recompensa o refuerzo y a evitar acciones que conllevan a castigo y efectos adversos. El compromiso del circuito límbico/asociativo cortico-basal puede resultar en una reducción o un exceso del apetito y los impulsos (apatía e impulsividad). Por otro lado, la pertinencia de una acción es controlada por el córtex prefrontal y

el estriado anterior, que están típicamente involucrados en funciones ejecutivas como el aprendizaje secuencial, la toma de decisiones, y el cambio de tareas (Obeso et al. 2014; Tremblay et al. 2015).

En el Trastorno Obsesivo Compulsivo, se postula que el desbalance entre la actividad excitatoria de la vía cortico estriatal directa y la actividad inhibitoria de la vía corticostriatal indirecta pueden llevar a la hiperactivación del circuito orbitofrontal-subcortical. Como resultado, las preocupaciones excesivas sobre peligro, higiene o daño mediadas por el córtex orbitofrontal, se convierten en obsesiones y subsecuentemente en compulsiones dirigidas a neutralizar la amenaza percibida (Pauls et al. 2014).

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Gilles de la Tourette representan el amplio rango de trastornos asociados a los ganglios basales. En los pacientes afectos, muchos tipos de tics motores y fónicos se ven asociados con estereotipias, ecopraxia, coprolalia, manifestaciones obsesivas compulsivas y trastornos psiquiátricos co-mórbidos (trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno afectivo) (Obeso et al. 2014; Tremblay et al. 2015).

1.2.4. Enfermedades congénitas de los ganglios basales

Las anomalías congénitas de los ganglios basales se asocian a otras malformaciones del sistema nervioso central. La agenesia de los ganglios basales se ha reportado muy rara vez. Se manifiesta con distonia generalizada, tetraparesia espástica y compromiso cognitivo. Se han identificado variantes patogénicas en el gen *GSX2* que juega un rol esencial en el desarrollo de la eminencia gangliónica lateral (De Mori et al. 2019).

Las malformaciones de los ganglios basales se han observado en:

- Síndrome de Aicardi-Goutières (Masnada et al. 2021).
- Tubulinopatías: En este tipo de patologías el dismorfismo de los ganglios basales se describe como una ausencia de separación entre el caudado, putamen y globos pálidos debido a la falta de varias partes de la cápsula interna y es frecuentemente asimétrico (Romaniello et al. 2017).
- Lisencefalia ligada a X con genitales anormales debido a mutaciones en el gen *ARX* (Okazaki et al. 2008).

1.2.5. Enfermedades adquiridas de los ganglios basales

Las anomalías adquiridas incluyen lesiones ocasionadas en el periodo perinatal y post natal, observables en las imágenes de resonancia magnética habitualmente como hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2:

- a) Hiperbilirubinemia neonatal: Se observa en las imágenes de resonancia magnética como hiperintensidades en T2 en el GP con o sin afectación de la sustancia nigra en concordancia con las descripciones de anatomía patológica. Estas lesiones en los estudios de neuroimagen son casi patognomónicas de kernicterus, aunque una resonancia magnética normal no excluya el diagnóstico. El tiempo en el que se capturan las secuencias de imagen es importante, porque se ha demostrado que los hallazgos pueden variar en función de la edad. Inicialmente, días después del evento agudo, puede observarse un aumento de la señal en T1, y semanas o meses más tarde el T1 parece normal o hipointenso, mientras que se observa hiperseñal en las

secuencias potenciadas en T2 y FLAIR. Se ha descrito que las lesiones son observables en T2 en el GP en 91 % de los casos entre los 6 – 18 meses de edad (Shapiro 2010; Watchko 2016; Kitai et al. 2020; Riordan and Shapiro 2020).

b) Encefalopatía hipóxico isquémica pre y post natal

Es el síndrome neurológico que ocurre en neonatos que han sufrido algún grado de hipoxia isquemia. Se asocia con alteración del sensorio, disminución de los movimientos espontáneos, tono y reflejos, y convulsiones en los casos más severos (Victor et al. 2022). Las descripciones de las lesiones cerebrales ocurridas por hipoxia neonatal están bien documentadas en la literatura versada en neuropatología. La ulegiria y el estatus marmoratus están consideradas como un sello distintivo del insulto perinatal en neonatos a término, mientras que la leucomalacia periventricular refleja una lesión perinatal sucedida al final del segundo trimestre o en el tercer trimestre de embarazo. Las lesiones cerebrales observadas por resonancia magnética cerebral características de la sustancia gris central, sobre todo involucrando los ganglios basales, el tálamo y el brazo posterior de la cápsula interna, son altamente predictivos de parálisis cerebral (Martinez-Biarge et al. 2011). Las lesiones cerebrales restringidas a las regiones corticales y subcorticales perirrolándicas bilaterales con compromiso bilateral de los ganglios basales y el núcleo ventrolateral del tálamo constituyen un patrón descrito como parálisis cerebral perirrolándica (A. I. Maller et al. 1998).

En el período postnatal:

- a) Enfermedades autoinmunes: En las encefalitis de los ganglios basales con anticuerpos MOG positivos, las lesiones agudas que involucran al estriado y el tálamo pueden continuar observándose como atrofia residual del estriado en las resonancias magnéticas de seguimiento (Armangue et al. 2020).
- b) Encefalitis infecciosas: Clínicamente se caracterizan por alteración el estado de conciencia, crisis y déficit neurológicos. Pueden estar ocasionadas por los más de 100 virus neurotropos conocidos incluyendo a los virus del herpes simple tipo 2 y 6, Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del sarampión y otros paramixovirus como el virus de las paperas, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis del Nilo, Rabia, virus H1N1 y enterovirus. Las imágenes por resonancia magnética en las encefalitis virales, pueden traslaparse con las de las encefalopatías metabólicas y autoinmunes (V. V. Maller et al. 2017).
- c) Intoxicaciones: Fármacos como la vigabatrina pueden ocasionar neurotoxicidad que se manifiestan con trastornos del movimiento hiperkinéticos y un patrón característico en la resonancia magnética caracterizado como hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2 en el pálido, tálamo, tegmento y núcleo dentado, reversibles luego de suspender la medicación en la mayoría de los casos (Hussain et al. 2017). La intoxicación por monóxido de carbono causa un insulto hipóxico en el cerebro y otros órganos. Los síntomas neurológicos se pueden manifestar no solo inmediatamente, si no también 2 – 6 semanas después de que sean necesarias maniobras de resucitación cardiopulmonar durante el evento agudo. En los estudios de neuroimagen por RMC muestran lesiones hiperintensas en el globo pálido, hipocampo y más raramente en el tallo, el tálamo y el esplenio del cuerpo calloso (Jeon et al. 2018).

- d) Tumores: Pueden tratarse de lesiones en el contexto de enfermedades como la neurofibromatosis tipo 1 y germinomas (Villani et al. 2008).

1.2.6. Enfermedades hereditarias de los ganglios basales

Ciertas lesiones de los ganglios basales son manifestaciones de enfermedades hereditarias que pueden hacer su debut en cualquier momento de la vida. Estas enfermedades hereditarias incluyen aquellas que durante las crisis y/o períodos e estrés celular, implican una alta demanda metabólica. Algunos ejemplos de estas enfermedades incluyen:

- a) Errores Hereditarios del Metabolismo: Cualquier condición genética primaria en la cual, la alteración de una vía bioquímica, es intrínseca a manifestaciones bioquímicas, clínicas y patofisiológicas específicas (Ferreira et al. 2021). Algunas de estas enfermedades que presentan lesiones en los ganglios de la base se detallan en la **Tabla 2**, se indican las referencias en las que se describen las características de las lesiones en los ganglios basales.

Tabla 2. Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base.

Trastorno	Gen	Referencia	Tratamiento	Referencia
METABOLISMO INTERMEDIARIO: NUTRIENTES				
<i>1, Trastorno del metabolismo de aminoácidos</i>				
<i>1,1, Acidurias orgánicas</i>				
Aciduria glutárica tipo I	<i>GCDH</i>	(Garbade et al. 2014; Pérez-Dueñas et al. 2009)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en lisina y reducida en triptofano conteniendo aminoácidos esenciales (< 6 años) • L-carnitina • Tratamiento de emergencia durante episodios febriles o en el perioperatorio (0-6 años de edad) 	(Boy et al. 2017)
Acidemia propiónica	<i>PCCA</i>	(Nizon et al. 2013; Schreiber et al. 2012)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en proteína natural • L-carnitina • Metronidazol • Transplante renal/hepático • Tratamiento de emergencia durante descompensaciones metabólicas • Manejo específico durante el perioperatorio 	(Forny et al. 2021)
Acidemia metilmalónica	<i>MMUT</i>	(Baker et al. 2015; Nizon et al. 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en proteína natural • L-carnitina • Metronidazol • Vitamina B12 EV luego de prueba terapéutica. • Transplante renal/hepático • Tratamiento de emergencia durante descompensaciones metabólicas • Manejo específico durante el perioperatorio 	(Forny et al. 2021)

Tabla 2. Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base.

Trastorno	Gen	Referencia	Tratamiento	Referencia
Déficit de hidratasa enoil-CoA de cadena corta mitocondrial 1	<i>ECHS1</i>	(Peters et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en valina • L-carnitina • Dieta cetogénica 	(Abdenur et al. 2020) (Illsinger et al. 2020)
Déficit de hidrolasa de 3-hidroxiisobutiril-CoA	<i>HIBCH</i>	(Peters et al. 2014)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en valina • L-carnitina 	(Abdenur et al. 2020)
<i>1,2, Trastornos del metabolismo de aminoácidos que contienen sulfuro y sulfuro de hidrógeno</i>				
Deficiencia de dioxigenasa sulfúrica mitocondrial:				
Encefalopatía etilmalónica	<i>ETHE1</i>	(Dionisi-Vici et al. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta restringida metionina y cisteína. • Metronidazol 30 mg/kg/d dividido en 2 dosis alternando cada 2 semanas con Neomicina 50mg/kg/d dividido en 2 dosis • N-acetilcisteína 105 mg/kg/d dividido en 3 dosis • Transplante hepático 	(Dionisi-Vici et al. 2016) (Boyer et al. 2018)
METABOLISMO INTERMEDIARIO: ENERGÍA				
<i>2, Trastornos del metabolismo del sustrato energético</i>				
<i>2,1, Trastornos del metabolismo del piruvato:</i>				
Déficit de piruvato deshidrogenasa E1-alfa	<i>PDHA1</i>	(van Dongen et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta Cetogénica • Tiamina >400 mg/d 	(van Dongen et al. 2015; Sofou, Dahlin, et al. 2017; Barnerias et al. 2010; Balasubramaniam, Christodoulou, and Rahman 2019)
Déficit de piruvato deshidrogenasa E1-beta	<i>PDHB</i>	(Quintana et al. 2009)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta Cetogénica • Tiamina >400 mg/d 	
Déficit de piruvato deshidrogenasa E2	<i>DLAT</i>	(Head et al. 2005)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta Cetogénica • Tiamina >400 mg/d 	
Déficit de deshidrogenasa de dihidrolipoamida	<i>DLD</i>	(Savvidou et al. 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Riboflavina • Dieta Cetogénica • Tiamina >400 mg/d 	
Lactacidemia por déficit del complejo piruvato deshidrogenasa	<i>PDHX</i>	(Barnerias et al. 2010)	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta Cetogénica • Tiamina >400 mg/d 	(Hoytema van Konijnenburg et al. 2021)
<i>2,2, Trastornos del ciclo de Krebs:</i>				
Síndrome de depleción del ADN mitocondrial 5	<i>SUCLA2</i>	(Carrozzo et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomático* • EPI-743 	(Carrozzo et al. 2015) (Martinelli et al. 2012)
Síndrome de depleción del ADN mitocondrial 9	<i>SUCLG1</i>	(Carrozzo et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomático* 	(Carrozzo et al. 2015)

Tabla 2. Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base.

Trastorno	Gen	Referencia	Tratamiento	Referencia
2,3, Trastornos del metabolismo de la creatina:				
Déficit de creatina cerebral 2	<i>GAMT</i>	(Khaikin et al. 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementos de creatina 400 – 800 mg/kg/d en 3 – 4 dosis • Suplementos de ornitina 400 – 800 mg/kg/d en 3 – 4 dosis • Dieta baja en arginina • Dieta baja en proteínas • Benzoato de sodio 	Khaikin et al. 2018)
3, Trastornos relacionados con el ADN mitocondrial				
3,1, Trastornos de las proteínas de la fosforilación oxidativa relacionados codificados por el ADN mitocondrial:				
MELAS, LHON	<i>MT-ND1</i> <i>MT-ND4</i> <i>MT-ND5</i> <i>MT-ND6</i>	(Alves et al. 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Arginina, citrulina, taurina • EPI-743 • Idebenona 	(El-Hattab et al. 2015; Martinelli et al. 2012; Stenton et al. 2021)
3,2, Trastornos del tARN y el rARN codificado por ADN mitocondrial:				
MELAS	<i>MT-TL1</i> <i>MT-TQ</i> <i>MT-TH</i>	(Alves et al. 2020; Lebre et al. 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • Arginina, citrulina, taurine 	(El-Hattab et al. 2015)
4, Trastornos de la fosforilación oxidativa codificados por ADN nuclear.				
4,1, Trastornos de las subunidades y factores de ensamblaje del complejo I:				
Síndrome de Leigh	<i>NDUFV1</i> <i>NDUFV2</i> <i>NDUFS1</i> <i>NDUFS2</i> <i>NDUFS3</i> <i>NDUFS4</i> <i>NDUFS7</i> <i>NDUFS8</i> <i>NDUFA1</i> <i>NDUFA2</i> <i>NDUFA9</i> <i>NDUFA10</i> <i>NDUFA12</i> <i>NDUFAF2</i> <i>NDUFAF5</i> <i>NDUFAF6</i> <i>FOXRED1</i>	(Lal, Becker, Motameny, and Hahn 2013; Lake et al. 2016; Alves et al. 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomático* 	(Tinker et al. 2021; Rahman 2020; Murayama et al. 2019)
4,2, Trastornos de las subunidades y factores de ensamblaje del complejo II :				
Déficit de complejo II mitocondrial, tipo nuclear 1	<i>SDHA</i>	(Renkema et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomático* 	(Rahman 2020)
4,3, Trastornos de las subunidades y factores de ensamblaje del complejo III:				
Déficit de complejo III mitocondrial, tipo nuclear 2	<i>TTC19</i>	(Mordaunt et al. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomático* 	(Rahman 2020)

Tabla 2. Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base.

Trastorno	Gen	Referencia	Tratamiento	Referencia
4,4, Trastornos de las subunidades y factores de ensamblaje del complejo IV :				
Déficit de complejo IV mitocondrial, tipo nuclear 1	<i>SURF1</i>	(Wedatilake et al. 2013)	• Sintomático*	(Tinker et al. 2021; Murayama et al. 2019)
4,5, Trastornos de las subunidades y factores de ensamblaje del complejo V				
	<i>MT-ATP6</i>	(Stendel et al. 2020; Ganetzky et al. 2019)	• Sintomático*	(Rahman 2020)
5, Trastornos de los cofactores de la biosíntesis mitocondrial.				
5,1, Trastornos de la biosíntesis de coenzima Q10:				
Déficit primario de coenzima Q10	<i>PDSS2</i>	(López et al. 2006; Maldergem et al. 2002)	• CoQ10	(Maldergem et al. 2002)
5,2, Trastornos del metabolismo de ácido lipoico y sulfuro de hierro :				
Déficit de lipoiltransferasa1	<i>LIPT1</i>	(Stowe et al. 2018)	• Sintomático*	(Rahman 2020)
6, Disorders of mitochondrial DNA maintenance and replication				
6,1, Disorders of mtDNA replication and maintenance				
Mitochondrial DNA polymerase gamma catalytic subunit deficiency	<i>POLG1</i>	(MH et al. 2016; Specchio et al. 2020)	• Sintomático*	(Specchio et al. 2020)
7, Trastornos de la expresión de genes mitocondriales				
7,1, Trastornos de las aminocyl-tARN sintetasas mitocondriales :				
Déficit combinado de fosforilación oxidativa 12	<i>EARS2</i>	(Roux et al. 2021)	• Sintomático*	(Rahman 2020)
8, Otros trastornos de la función mitocondrial				
8,1, Trastornos del control de la calidad de las proteínas mitocondriales				
Deficiencia de CLPB	<i>CLPB</i>	(Saunders et al. 2015)	• Sintomático*	(Wortmann and Wevers 1993)
Deficiencia de FBXL4	<i>FBXL4</i>	(El-Hattab et al. 2017)	• Sintomático*	(El-Hattab et al. 2017)
METABOLISMO INTERMEDIARIO: OTROS				
9, Trastornos de la reparación/corrección de los metabolitos				
9,1, Trastornos de la reparación de metabolitos mitocondriales				
Deficiencia de D-2-hidroxi-glutarato dehidrogenasa	<i>D2HGDH</i>	(Kranendijk et al. 2012)	• Sintomático*	(Kranendijk et al. 2012)

Tabla 2. Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base.

Trastorno	Gen	Referencia	Tratamiento	Referencia
METABOLISMO Y TRANSPORTE LIPIDICO				
<i>10, Trastornos del metabolismo lipídico</i>				
<i>10,1, Trastornos de la síntesis, elongación y reciclaje de ácidos grasos</i>				
Deficiencia de la dehidrogenasa de D-2-hydroxiglutarateo	<i>MECR</i>	(Heimer et al. 2016)	• Sintomático*	(Heimer et al. 2016)
<i>10,2, Trastornos del metabolismo de glicerofosfolípidos</i>				
Deficiencia de fosfolipasa A2	<i>PLA2G6</i>	(Hayflick, Kurian, and Hogarth 2018)	• Sintomático*	(Spaull et al. 2021)
<i>10,3, Trastornos del metabolismo del ácido biliar</i>				
Xantomatosis cerebrotendinosa	<i>CYP27A1</i>	(Lagarde et al. 2012)	Ácido quenodesoxicólico	(Teive et al. 2022; Verrips et al. 2020)
METABOLISMO DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS				
<i>11, Trastornos del metabolismo de nucleobase, nucleótidos y ácido nucleicos</i>				
<i>11,1, Trastornos del metabolismo de las purinas</i>				
Deficiencia de hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa	<i>HPRT1</i>	(Schretlen et al. 2015)	• Sintomático*	(Madeo et al. 2019)
<i>11,2, Trastornos de ectonucleótidos y metabolismo de ácidos nucleicos</i>				
Síndrome de Aicardi-Goutières	<i>TREX1</i> <i>RNASEH2A</i> <i>RNASEH2B</i> <i>RNASEH2C</i> <i>RNASET2</i> <i>ADAR</i> <i>IFIH1</i>	(Livingston, Stivaros, et al. 2014)	• Sintomático*	(Tonduti et al. 2020)
<i>12, Trastornos de la biogénesis dinámicas e interacciones de los organelos</i>				
<i>12,1, Trastornos de la biogénesis y remodelamiento de la membrana mitocondrial</i>				
Aciduria 3-metilglutacónica con sordera, encefalopatía y síndrome de Leigh-like (MEGDEL)	<i>SERAC1</i>	(Maas et al. 2017)	• Sintomático*	(Maas et al. 2017)
<i>13, Trastornos de la degradación de moléculas complejas</i>				
<i>13,1, Trastornos de la degradación de esfingolípidos</i>				
Deficiencia de Glucocerebrosidasa	<i>GLB1</i>	(Takenouchi et al. 2015)	• Sintomático*	(Nicoli et al. 2021)

Tabla 2. Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base.

Trastorno	Gen	Referencia	Tratamiento	Referencia
<i>13,2, Trastornos de la degradación de glicoproteínas</i>				
Deficiencia de Alfa-fucosidasa	<i>FUCA1</i>	(Mohammad et al. 2020)	• Trasplante de células hematopoiéticas	(Naumchik et al. 2020)
<i>13,3, Lipofucinosis ceroidea neuronal</i>				
Deficiencia de Tripeptidyl-peptidasa 1	<i>TPP1</i>	(Mohammad et al. 2020)	• Cerliponasa alfa	(Markham 2017)
<i>13,4, Trastornos de la autofagia</i>				
Deficiencia de WDR45	<i>WDR45</i>	(Spaull et al. 2021)	• Sintomático*	(Spaull et al. 2021)
<i>13,5, Otros trastornos de la degradación de moléculas complejas</i>				
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C2	<i>NPC2</i>	(Masingue et al. 2017)	• Inhibidor de la enzima glucosilceramida sintasa (Miglustat)	(Patterson et al. 2020; Ebrahimi-Fakhari, Van Karnebeek, and Münchau 2019)
METABOLISMO DE COFACTORES Y MINERALES				
<i>14, Trastornos del metabolismo de vitaminas y cofactores</i>				
<i>14,1, Trastornos del metabolismo de la tetrahidrobiopterina</i>				
Deficiencia de la dihidropteridina reductasa	<i>QDPR</i>	(Opladen et al. 2020)	• Sintomático*	(Opladen et al. 2020)
<i>14,2, Trastornos del metabolismo de la tiamina</i>				
Déficit del transportador de tiamina 2	<i>SLC19A3</i>	(Ortigoza-Escobar, Molero-Luis, Arias, Oyarzabal, et al. 2016)	• Tiamina • Biotina	(Ortigoza-Escobar et al. 2014; Ebrahimi-Fakhari, Van Karnebeek, and Münchau 2019)
Déficit del transportador mitocondrial de la tiamina pirofosfato	<i>SLC25A19</i>	(Ortigoza-Escobar et al. 2017)	• Tiamina	(Ortigoza-Escobar et al. 2017)
Deficiencia de tiamina pirofosfokinasa	<i>TPK1</i>	(Ortigoza-Escobar et al. 2017)	• Tiamina	(Ortigoza-Escobar, Molero-Luis, Arias, Martí-Sánchez, et al. 2016)
<i>14,3, Trastornos del metabolismo de pantotenato y Coenzima A</i>				
Déficit de pantotenato kinasa 2	<i>PANK2</i>	(Kruer et al. 2012)	• Sintomático*	(Spaull et al. 2021)
Déficit de la sintasa de Coenzima A	<i>COASY</i>	(Kruer et al. 2012)	• Sintomático*	(Spaull et al. 2021)

Tabla 2. Errores hereditarios del metabolismo que se manifiestan con lesiones en los ganglios de la base.

Trastorno	Gen	Referencia	Tratamiento	Referencia
<i>14,4, Trastornos del metabolismo de biotina</i>				
Deficiencia de Biotinidasa	<i>BTD</i>	(Bhat et al. 2015)	• Biotina	(Jay et al. 2015)
<i>14,5, Trastornos del metabolismo de cobalamina</i>				
Aciduria metilmalónica tipo cblA	<i>MMAA</i>	(Baker et al. 2015)	• Dieta baja en proteína • L-carnitina • Vitamina B12 • Tratamiento de emergencia durante descompensaciones metabólicas • Transplante renal/hepático	(Baumgartner et al. 2014)
<i>15, Trastornos de elementos traza y metales</i>				
<i>15,1, Trastornos del metabolismo del cobre</i>				
Enfermedad de Menkes	<i>ATP7A</i>	(Manara et al. 2017)	• Cobre-histidina	(e Vairo et al. 2019)
Enfermedad de Wilson	<i>ATP7B</i>	(Shribman et al. 2021)	• D-penicilamina • Sales de Zinc • Trientina • Transplante hepático	(Socha et al. 2018)
<i>15,2, Trastornos del metabolismo del hierro</i>				
Superactividad de la cadena ligera de ferritina	<i>FTL</i>	(Spaull et al. 2021)	• Sintomático*	(Marchand et al. 2022)
Déficit hereditario de ceruloplasmina	<i>CP</i>	(Spaull et al. 2021)	• Terapia de quelación del hierro	(Vroegindeweij et al. 2020)
<i>15,3, Trastornos del metabolismo del manganeso</i>				
Hipermanganesemia con distonia	<i>SLC30A10</i>	(Mukhtiar et al. 2016)	• Quelación con edetato cálcico disódico	(Ebrahimi-Fakhari, Van Karnebeek, and Münchau 2019; Mukhtiar et al. 2016)
Deficiencia de SLC39A14	<i>SLC39A14</i>	(Dusek, 2020)	• Quelación con edetato cálcico disódico	(Ebrahimi-Fakhari, Van Karnebeek, and Münchau 2019; Mukhtiar et al. 2016)
SEÑALIZACIÓN METABOLICA CELULAR				
<i>16, Trastornos de Neurotransmisores</i>				
<i>16,1, Trastornos del ácido gamma aminobutírico</i>				
Aciduria gammahidroxi-butírica	<i>ALDH5A1</i>	(Afacan et al. 2021)	• Vigabatrina	(Vogel et al. 2018)

* Habitualmente significa: implantes cocleares, suspensión palpebral en caso de ptosis, alimentación por gastrostomía, suplementación con enzimas pancreáticas, marcapasos cardíaco, tratamiento médico en caso de cardiomiopatía, suplementación electrolítica en caso de pérdidas tubulares renales, transfusiones en caso de anemia sideroblástica, fármacos antiepilépticos. Además rehabilitación psicomotriz, toxina botulínica y fármacos en caso de espasticidad y/o distonia.

Ebrahimi-Fakhari et al, presentaron una revisión de enfermedades hereditarias del metabolismo que se pueden manifestar con trastornos del movimiento, 10 de particular importancia por su potencial de tratamiento (Ebrahimi-Fakhari, Van Karnebeek, and Münchau 2019) entre ellas, 6 cursan con lesiones en los ganglios de la base:

Aciduria glutárica tipo 1 (Garbade et al. 2014), enfermedad de los ganglios de la base responsable de a tiamina y biotina (Alfadhel et al. 2013) ambas causantes del Síndrome de Leigh, Enfermedad de Wilson (Dusek et al. 2020), Hipermanganesemia (Tuschl et al. 2016), Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (Masingue et al. 2017) y Xantomatosis cerebrotendinosa (Lagarde et al. 2012). A continuación se describen brevemente el fenotipo clínico de estas enfermedades y otras que característicamente afectan los ganglios basales incluyendo el Síndrome de Aicardi-Goutières y las Enfermedades Neurodegenerativas con Acúmulo de Hierro Cerebral.

a) Síndrome de Leigh

Descrito por primera vez por Denis Leigh en 1951 (Leigh 1951), es el fenotipo más frecuente de enfermedad mitocondrial en la infancia. La lesión en los ganglios basales define al síndrome (Cavanagh and Harding 1994; Lake et al. 2015; Alves et al. 2020). Hasta la fecha, se han identificado al menos 100 genes relacionados con esta enfermedad, especialmente involucrados en el metabolismo intermediario (Stenton et al. 2022). El debut clínico usualmente ocurre antes de la edad de 2 años luego de un neurodesarrollo inicial normal. La enfermedad se caracteriza por episodios de neurodegeneración y frecuentemente la muerte alrededor de la edad de 3 años. Rara vez se presenta en la edad adulta. Las manifestaciones van desde retraso y/o regresión del neurodesarrollo, hipotonia, ataxia, distonia, anormalidades de los movimientos oculares (Lake et al. 2016).

Su diagnóstico ha evolucionado desde los hallazgos clásicos en la anatomía patológica, criterios clínicos y bioquímicos en presencia de las imágenes características en la RM cerebral, y más recientemente, el diagnóstico molecular de una mutación en un gen relacionado con el metabolismo mitocondrial. Los criterios diagnósticos más utilizados actualmente son los propuestos por Rahman et al en 1996 y más tarde modificados por Lake et al (Rahman et al. 1996; Lake et al. 2016):

Neuropatología o neurorradiología característica acompañado de neurodegeneración progresiva con:

- 1) Evidencia clínica de disfunción gangliobasal o del tallo.
- 2) Retraso del neurodesarrollo motor y cognitivo
- 3) Metabolismo energético anormal evidente por:
 - Un efecto severo de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) o la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa (PDHc)
 - El diagnóstico molecular en un gen relacionado con el metabolismo energético mitocondrial
 - Elevación de lactato sérico o en líquido cefalorraquídeo.

Cuando los pacientes no reúnen todos los criterios, se puede considerar el diagnóstico de síndrome «Leigh-like», particularmente en pacientes con neuro radiología atípica o niveles normales de lactato.

Inicialmente definido por sus hallazgos anatomopatológicos (Leigh 1951), se caracteriza por lesiones necróticas, focales, bilaterales y simétricas distribuidas a lo largo del neuroaxis, además, presentan hipertrofia y proliferación vascular. Pueden parecer reblandecidas o cavitadas reflejando neurodegeneración. Pueden coexistir áreas de relativa preservación neuronal y otras con clara degeneración y depleción neuronal. En los estudios de imagen por resonancia magnética cerebral se pueden observar como hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2 bilaterales y simétricas afectando los ganglios basales, el tallo y la médula. Además se puede evidenciar la presencia de lactato en la espectroscopia (Lake et al. 2015; Cavanagh and Harding 1994).

Los hallazgos en la resonancia magnética cerebral son claves para la sospecha diagnóstica del Síndrome de Leigh. La heterogeneidad genética ha llevado a intentar dilucidar sobre patrones radiológicos que contribuyan al proceso diagnóstico. El diagnóstico precoz permitiría identificar causas potencialmente tratables.

Se han identificado correlaciones entre el patrón radiológico y el genotipo en el Síndrome de Leigh. En la **tabla 3** se resumen las principales publicaciones en las que se ha abordado la correlación del fenotipo radiológico con el genotipo en pacientes con Síndrome de Leigh.

Tabla 3. Correlación entre el fenotipo radiológico y el genotipo en pacientes con Síndrome de Leigh.

Localización de las lesiones	(Lebre et al. 2011) n=30	(Sofou et al. 2013) n=19	(Bonfante et al. 2016) n=16	(Alves et al. 2020)* n= 53
Tallo	30/30 (100%)	3/19 (16%)	53%	29/53 (54%)
Ganglios basales	30/30 (100%)	16/19 (84%)	76%	42/53 (79%)
Caudado	11/30 (36%)	7/19 (37%)	41%	24/53 (45%)
Putamen	23/30 (76%)	10/19 (52%)	65%	34/53 (64%)
Globo pálido	16/30 (53%)	6/19 (31%)	47%	14/53 (26%)
Tálamo	10/30 (33%)	4/19 (21%)	18%	13/53 (25%)
Córtex cerebral	6/30 (20%)	4/19 (21%)	6%	11/53 (21%)
Sustancia blanca	5/30 (17%)	2/19 (10%)	12%	12/53 (23%)
Núcleo dentado	11/26 (42%)	NA	6%	11/53 (21%)
Correlaciones fenotipo-genotipo	Déficit de complejo I: Lesiones bilaterales y simétricas del tallo asociadas con lesión estriatal. Déficit de complejo I codificado por ADN nuclear: Lesiones bilaterales del tallo asociadas a lesiones <i>stroke-like</i> sin calcificaciones. <i>MT-TL1</i> : Lesiones bilaterales del tallo asociadas a lesiones <i>stroke-like</i> y calcificaciones.	<i>SURF1</i> : Compromiso del putamen <i>MT-ATP6</i> , <i>MT-ND5</i> , <i>PDHAI</i> : Resolución de las lesiones en las IRM de control	<i>NDUFS2</i> y <i>NDUFAF2</i> : Lesiones en el tallo sin compromiso de los ganglios basales. <i>PHD-E1A</i> : Lesiones en el globo pálido sin compromiso del estriado.	<i>MT-ND3</i> : Lesiones corticales cerebrales ADNm: -Lesiones corticales en el cerebelo -Lesiones en el núcleo dorsomedial del tálamo <i>PDHAI</i> : Lesiones que afectan principalmente al globo pálido ADNn: Lesiones en la sustancia blanca CCRM I y IV: Lesiones en la médula espinal <i>SURF1</i> : núcleo olivar inferior

*Se utilizan los valores globales de la muestra. CCRM= Complejos de cadena respiratoria mitocondrial.

Las opciones de tratamiento para los pacientes con Síndrome de Leigh aún son muy escasas. A lo largo de los años se ha basado en el llamado «cocktail mitocondrial» que incluye vitaminas y co-factores que de una manera u otra están implicados en el metabolismo energético mitocondrial, intentando compensar el déficit energético y contrarrestando los efectos del acúmulo de metabolitos tóxicos (Distelmaier et al. 2017; Rahman 2020; Tinker et al. 2021; Thomas Klopstock et al. 2021). Las intervenciones terapéuticas, disponibles para causas específicas de Síndrome de Leigh incluyen defectos del metabolismo primario de la tiamina (Ortigoza-Escobar et al. 2014) defectos de la biosíntesis de coenzima Q10 (Desbats et al. 2015). En los pacientes afectados por defectos en el transporte y metabolismo de la riboflavina así como varios trastornos de flavoproteínas incluyendo el déficit de ACAD9, AIFM1 y algunas subunidades de complejo I se ha visto beneficio con el tratamiento con riboflavina (Balasubramaniam, Christodoulou, and Rahman 2019; Repp et al. 2018; Gueguen et al. 2021). Estos tres suplementos, tiamina, coenzima Q10 y riboflavina, se deben administrar en aquellos pacientes con síndrome de Leigh. Todo ello sumado a medidas generales para contrarrestar estados catabólicos (Thomas Klopstock et al. 2021).

b) Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre causado por mutaciones en *ATP7B* (Thomas et al. 1995). El compromiso en la excreción biliar y una reducción en su conversión a apoceruloplasmina llevan al acúmulo de cobre en el hígado y en otros órganos incluyendo el cerebro. El fenotipo clínico es variable y los pacientes típicamente presentan enfermedad hepática, trastorno del movimiento mixto, manifestaciones psiquiátricas o una combinación de ellas en la infancia, adolescencia o adultez temprana. El consenso internacional clasifica como presentaciones neurológicas cuando el trastorno del movimiento o el trastorno psiquiátrico están presentes al debut y presentación hepática cuando estos están ausentes (Ferenci et al. 2003; Czlonkowska, Litwin, and Dusek 2019). El tratamiento incluye agentes quelantes como la penicilamina y la trientina. La respuesta al tratamiento de los pacientes con presentación neurológica es incierta y la mayoría continúan presentando manifestaciones neurológicas o discapacidad (Shribman et al. 2021).

Las imágenes de resonancia magnética cerebral incluyen la atrofia del caudado, el putamen, el pálido, el tálamo, el tallo y el cerebelo. Además, se ha observado que el incremento en los niveles circulantes de cobre están asociados con atrofia cortical y las manifestaciones neurológicas están asociadas con la atrofia subcortical (Shribman et al. 2021). Las hiperintensidades en las secuencias potenciadas en T2 localizadas en los ganglios basales, el tálamo y/o el tallo son características de la enfermedad de Wilson, estas lesiones usualmente persisten o progresan pesar de la mejoría clínica (Shribman et al. 2021).

c) Hiper manganeseemia

El manganeso (Mn) es un elemento esencial del metabolismo, sin embargo puede ser tóxico si está presente en cantidades excesivas en el organismo. El primer error del metabolismo del manganeso ha sido identificado por Tuschl et al (Tuschl et al. 2012).

Este trastorno autosómico recesivo llamado hiper manganeseemia con distonia, policitemia y cirrosis está causado por mutaciones en el gen *SLC30A10* que codifica un transportador de manganeso que resulta en el acúmulo de manganeso principalmente en los ganglios basales, el cerebelo y el hígado y causa un síndrome de distonia generalizada de debut precoz, cirrosis, policitemia e hiper manganeseemia.

Están identificadas además mutaciones en otros dos genes relacionados *SLC39A14* y *SLC39A8* claves en la homeostasis del manganeso. Los hallazgos característicos en la resonancia magnética son señales hiperintensas en los ganglios basales en las secuencias potenciadas en T1 con señales hipointensas en T2 (Marti-Sanchez et al. 2018).

El tratamiento es quelación con edetato de sodio (CaNa₂-EDTA 1 g/m² cada día) el cual potencia la excreción urinaria de Mn y se ha reportado que en algunos casos mejora significativamente los síntomas neurológicos (Mukhtiar et al. 2016; Tuschl et al. 2016).

d) Niemann Pick type C

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es un trastorno del depósito de lípidos de origen genético con herencia autosómica recesiva. Resulta de la mutación en el gen *NPC1* (95%) o *NPC2* (5%). El compromiso resultante del procesamiento y utilización del colesterol endocitado lleva a la acumulación de colesterol libre y glicoesfingolípidos en muchos tejidos, incluyendo el cerebro (Masingue et al. 2017).

Se han descrito diversos fenotipos que van desde una forma perinatal muy severa hasta la forma neurodegenerativa de debut en la edad adulta. Los síntomas incluyen discapacidad intelectual, ataxia cerebelosa, disartria, disfagia, demencia y parálisis supranuclear de la mirada vertical. También pueden observarse trastornos psiquiátricos, epilepsia y distonía. La neuroimagen muestra atrofia de los ganglios basales, el tálamo, los pedúnculos cerebelosos y el cuerpo caloso. El tratamiento incluye la reducción de sustratos con Miglustat, un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintasa de administración oral. Útil como tratamiento reductor de sustrato en diversas enfermedades por depósito lisosomal de glicoesfingolípidos (inhibe la síntesis de glucosilceramida, un sustrato para la síntesis de los glicoesfingolípidos) (Masingue et al. 2017).

d) Xantomatosis Cerebrotendinosa

La xantomatosis cerebrotendinosa es una enfermedad metabólica rara, con herencia autosómica recesiva por alteraciones en el gen *CYP27A1*. Es causada por la deficiencia de 27-esterol-hidroxilasa que resulta en la acumulación de colestanol principalmente en el sistema nervioso central, los ojos, los tendones y los vasos sanguíneos. Es posible encontrar elevación de colestanol sérico. Los pacientes típicamente presentan cataratas juveniles, xantomas en los tendones, aterosclerosis prematura y diarrea crónica. Las manifestaciones neurológicas incluyen ataxia, neuropatía periférica, epilepsia, discapacidad intelectual y trastornos psiquiátricos. Los pacientes con parkinsonismo presentan atrofia e hiperintensidades en las secuencias potenciadas en T2 en las imágenes por resonancia magnética en el cerebelo, especialmente en el núcleo dentado y en el estriado (Lagarde et al. 2012).

Otras enfermedades de los Ganglios Basales

Estas enfermedades aunque no tienen un tratamiento eficaz actualmente, son muy frecuentemente reportadas presentando lesiones en los ganglios basales.

(i) Síndrome de Aicardi-Goutières

El Síndrome de Aicardi Goutières es una interferonopatía tipo I, se describió por primera vez en 1984, a lo largo de los años se ha definido por sus características clínicas y radiológicas de inicio precoz, que comprende un trastorno neurológico severo con calcificaciones intracraneales, leucoencefalopatía y atrofia cerebral. Todo ello usualmente asociado a pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y elevación de la actividad de alfa interferón. Se han identificado mutaciones en 7 genes que pueden ser causales del fenotipo clásico de Síndrome de Aicardi-Goutières: *TREX1* (AGS1), *RNASEH2A* (AGS2), *RNASEH2B* (AGS3), *RNASEH2C* (AGS4), *SAMHD1* (AGS5), *ADAR1* (AGS6), y *IFIH1* (AGS7). Todos estos genes codifican proteínas involucradas en el metabolismo de los nucleótidos. Las mutaciones en estos genes resultan en la reducción de la producción de interferón de tipo 1 y la regulación de los genes estimulados por interferón (Livingston and Crow 2016; Crow, Shetty, and Livingston 2020).

(ii) Enfermedad Neurodegenerativa por Acúmulo de Hierro Cerebral

La enfermedad neurodegenerativa por acúmulo de hierro cerebral (ENACH) comprende un grupo de enfermedades hereditarias raras con características comunes que incluyen deterioro cognitivo y motor progresivo y aumento en el acúmulo de hierro en los ganglios basales. Descritas por primera vez en 1922, estas enfermedades muestran una fisiopatología heterogénea reflejando que el acúmulo de hierro cerebral en zonas con vulnerabilidad selectiva, podría ser el resultado de varios procesos degenerativos diferentes con un mismo resultado final. Esta idea se ve apoyada por el descubrimiento de genes causantes de la enfermedad con una relación particular de las vías bioquímicas del metabolismo de los ácidos grasos y procesos celulares como la autofagia/mitofagia (Hayflick, Kurian, and Hogarth 2018).

Los trastornos más comunes que se presentan en la infancia son la neurodegeneración asociada a la proteína betapropeller (BPAN), neurodegeneración asociada a las pantotenato quinasa (PKAN), la neurodegeneración asociada a fosfolipasa A2 (PLAN), y neurodegeneración asociada a la proteína de membrana mitocondrial (MPAN). Se han reportado al menos 15 causas monogénicas de neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral hasta la fecha ((Spaull et al. 2021). Estos trastornos muestran hipointensidad de la señal en secuencias específicas de resonancia magnética que se conocen por demostrar un fenómeno de susceptibilidad que indica exceso de mineralización Secuencias potenciadas en T2, T2*, susceptibilidad (susceptibility-weighted images SWI) e imágenes de difusión b0 eco-planar). En algunos de los trastornos se han asociado claramente las imágenes de resonancia magnética con el depósito de hierro en el análisis anatomopatológico post mortem (Spaull et al. 2021). Sin embargo estas características radiológicas están relacionadas con un gran número de trastornos neurodegenerativos que incluyen citopatías mitocondriales, distonias genéticas (por ejemplo las ocasionadas por mutaciones en *KTM2B*, *VPS16*) y trastornos lisosomales (por ejemplo gangliosidosis tipo 1 y la alfa fucosidosis), aunque para muchos de estos trastornos no se ha reportado la correlación anatomopatológica post-mortem (Spaull et al. 2021).

Actualmente se estima que el diagnóstico genético se confirma en el 85 % de los pacientes con diagnóstico clínico-radiológico de ENACH (Hayflick, Kurian, and Hogarth 2018). No existe un tratamiento curativo y el manejo de estos pacientes incluye tratamientos como quelación del hierro dirigido a reducir el acúmulo de hierro y estimulación cerebral profunda dirigida a paliar la distonia fármacorrefractaria (Hayflick, Kurian, and Hogarth 2018).

(iii) Enfermedad de Menkes

Es una enfermedad metabólica rara, ligada a X y ocasionada por mutaciones en el gen *ATP7A* (Xq13.2-q13.3) que codifica al transportador transmembrana de cobre adenosin trifosfatasa tipo P. Esta disfunción causa un compromiso en la absorción y en el metabolismo celular del cobre y resulta en una enfermedad multisistémica severa generalmente progresando a la muerte en la infancia temprana (Manara et al. 2017). Las mujeres son usualmente asintomáticas (e Vairo et al. 2019).

Clínicamente se pueden presentar formas leves como el síndrome de cuerno occipital, neuropatía motora distal. Las formas más severas se caracterizan por neurodegeneración cerebral/cerebelosa y del tejido conectivo precoz, con un inicio de síntomas alrededor de los 3 meses de vida, que se presentan como regresión motora, crisis, hipotonía, laxitud de la piel, «pili torti» prominencia frontal y tortuosidad vascular. Estas manifestaciones clínicas están asociadas a niveles bajos de cobre y ceruloplasmina (e Vairo et al. 2019). Los estudios de neuroimagen muestran cambios neurodegenerativos y lesiones focales en los ganglios basales desde fases iniciales en la enfermedad. Las lesiones de los ganglios basales son bilaterales, asimétricas y se observan como hiperintensidades en las secuencias T2/FLAIR, la cabeza del caudado, el putamen anterior y el globo pálido parecen especialmente vulnerables, la sustancia blanca a su alrededor puede observarse alterada (Manara et al. 2017).

En la **Tabla 2** se describen los tratamientos reportados hasta la fecha para el manejo de las enfermedades de los ganglios basales más frecuentemente reportadas.

1.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El Consorcio Internacional para la Investigación en Enfermedades Raras (*International Rare Diseases Research Consortium*, IRDiRC por sus siglas en inglés) plantea permitir a todas las personas viviendo con enfermedades raras, recibir un diagnóstico preciso, cuidados y terapias disponibles antes del primer año de haber acudido a atención médica (Austin et al. 2018). El diagnóstico genético de enfermedades que cursan con ganglios basales puede llegar a ser un gran reto. Esta dificultad podría derivar de la variabilidad clínica en la penetrancia y en la expresividad de las características individuales en una misma enfermedad (Wright, FitzPatrick, and Firth 2018). Esta variabilidad en las enfermedades genéticas podría estar atribuida en parte a la heterogeneidad del locus y a la heterogeneidad alélica que en algunos casos puede ser muy importante. Otro determinante de heterogeneidad deriva de las variantes genéticas en uno o más loci (modificadores) y factores ambientales que actualmente son difíciles de identificar y cuantificar (Wright, FitzPatrick, and Firth 2018). A pesar de las dificultades enfrentadas al momento de llegar al diagnóstico genético en niños con enfermedades de los ganglios basales, existe un gran interés en identificar el diagnóstico molecular en estos pacientes el cual tiene como objetivos:

- a) La detección de la variante patogénica es esencial para proveer consejo genético al proveer datos sobre los riesgos estimados de recurrencia basados en los patrones de herencia y la prevención de la enfermedad ofreciendo un diagnóstico preimplantacional (Sullivan-Pyke and Dokras 2018)
- b) Cuando la historia natural de la enfermedad está bien documentada, el diagnóstico provee información invaluable sobre el pronóstico de la enfermedad y en algunos casos permite delinear el plan de vigilancia y tratamiento anticipando los cuidados necesarios para el paciente (Ng et al. 2019).

- c) Identificar la causa genética permite ofrecer un tratamiento individualizado. Ejemplos de ello incluyen el aporte de vitaminas o cofactores (Hirano, Emmanuele, and Quinzii 2018). Otros ejemplos son las modificaciones dietéticas incluyendo la dieta cetogénica en el caso de defectos de *PDHA1* o la restricción de valina de la dieta como se propone en los defectos ocasionados por mutaciones en *HIBCH* y *ECHS1*. Además el diagnóstico genético es cada vez más un prerrequisito para la inclusión en ensayos clínicos (Thomas Klopstock et al. 2019; ClinicalTrials.gov n.d.). Algunos pacientes que se pueden beneficiar de este tipo de tratamiento específico son aquellos afectos por Neuropatía óptica de Leber (LHON), para quienes la Idebenona actúa como antioxidante (T. Klopstock et al. 2013).

1.3.1. Técnicas de Secuenciación

1.3.1.1. *Secuenciación del ADN mitocondrial*

La secuenciación del DNA mitocondrial analiza la secuencia completa del mismo y permite medir el nivel de heteroplasmia. Se utilizan tejidos fácilmente accesibles como la sangre periférica, sin embargo la heteroplasmia del DNA mitocondrial, su replicación y el número de copias puede variar de un tejido a otro en la medida que suple las demandas energéticas (Herbers et al. 2019). Es por ello que un resultado negativo, no excluye la presencia de mutaciones y frecuentemente se recurre a muestras de músculo esquelético y/o células epiteliales del tracto urinario (Witters et al. 2017). Además, algunas variantes del DNA mitocondrial son difíciles de detectar o son detectables sólo cuando los tejidos involucrados en el fenotipo se encuentran en momentos de mayor demanda energética (Stenton and Prokisch 2020).

1.3.1.2. *Secuenciación por paneles de genes candidatos*

Los paneles se dirigen a genes conocidos por estar relacionados con los circuitos que involucran a los ganglios basales manifestados como trastornos del movimiento, enfermedades metabólicas y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, la tasa de diagnóstico puede llegar a ser por debajo del 50% (Montaut et al. 2018).

1.3.1.3. *Secuenciación completa del exoma*

La secuenciación completa del exoma (WES por sus siglas en inglés, Whole Exome Sequencing) interroga las regiones codificantes del genoma, aproximadamente 20,000 genes. Es de particular utilidad en el diagnóstico de enfermedades raras del neurodesarrollo que pueden estar causadas por variantes de un solo nucleótido (*SNV, single nucleotide variants*) o pequeñas inserciones y/o deleciones en unos de los miles de genes del genoma. Sin embargo la técnica no detecta de manera fiable las expansiones de tripletes, causantes de enfermedades pediátricas como el síndrome de X frágil o la ataxia de Friedreich. También tiene una capacidad limitada para detectar pequeñas variantes en el número de copias (Wright, FitzPatrick, and Firth 2018). Actualmente, el ADN mitocondrial puede ser analizado utilizando la secuenciación completa del exoma, lo que haría innecesario realizar una secuenciación completa del ADN mitocondrial (Wagner et al. 2019). En este caso la estimación de la heteroplasmia es comparable con la técnica de secuenciación completa de DNA mitocondrial hasta ahora considerada el Gold Standard

(Wagner et al. 2019). Este abordaje es útil en la población pediátrica en quienes se ha corroborado una mayor frecuencia de mutaciones en el DNA nuclear que en el mitocondrial (Witters et al. 2017). Este procedimiento realizado en sangre periférica, no excluye la presencia de variantes en otros tejidos cuando se obtiene un resultado negativo.

1.3.1.4. Secuenciación completa del genoma

La secuenciación completa del genoma (Whole Genome Sequencing, WGS por sus siglas en inglés) interroga todas las regiones del genoma. El genoma está constituido por 3.055 billones de pares de bases, con 63,494 genes conocidos, de los cuales 19,969 codifican proteínas (Nurk et al. 2022). Se pueden identificar 4 – 5 millones de variantes lo que dificulta la interpretación de los resultados (Wright, FitzPatrick, and Firth 2018). El número preciso de mutaciones causantes de enfermedad en las regiones no codificantes es desconocido, aunque se han reportado que pueden ocurrir mutaciones patogénicas en las regiones intrónicas de al menos 75 genes causantes de enfermedad (Vaz-Drago, Custódio, and Carmo-Fonseca 2017).

La tasa diagnóstica varía según la técnica utilizada y los criterios de selección de los pacientes analizados. En la **tabla 4** se muestran series en las que se han analizado pacientes con lesiones en los ganglios basales.

Tabla 4. Métodos de diagnóstico molecular en pacientes con lesiones en los ganglios basales y enfermedad mitocondrial.

Técnica de secuenciación NGS	Publicación	Tamaño de la cohorte de pacientes con lesiones en los GB dentro de la serie*	Fenotipo de la cohorte	Grupo de Edad	Tasa de Diagnóstico	Diagnóstico clínico
Panel	(Legati et al. 2016)	7/42	EM	Pediátrico adulto	2/7 (28%)	SL
	(Vasta et al. 2012)	3/26	EM	Pediátrico	1/3 (33%)	SL
WES	(Haack et al. 2012)	3/10	DCI	Pediátrico	3/3(100%)	SL
	(Legati et al. 2016)	7/42	EM	Pediátrico y adulto	0/2 (0%)	SL
	(Kohda et al. 2016)	25/142	DCCR	Pediátrico	8/25(32%)	SL
	(Pronicka et al. 2016)	28/113	EM	Pediátrico	17/28 (60.7%)	SL
	(Theunissen et al. 2018)	14/86	EM	Pediátrico y adulto	14†	SL
Genoma	(Riley et al. 2020)	6/40	EM	Pediátrico	4/6	EM

*Descritos en el artículo y/o diagnosticados de una entidad en la que la lesión de los ganglios basales es el criterio diagnóstico principal. EM = Enfermedad Mitocondrial, SL = Síndrome de Leigh, DCI = Déficit de complejo I, DCCR= Déficit de complejos de cadena respiratoria, †Total de pacientes con anomalías en los ganglios de la base no descrito.

1.4. FENOTIPO RADIOLÓGICO

Las técnicas de imagen son cruciales para identificar la localización y el tipo de lesión. Se han realizado diferentes descripciones de la radiología en enfermedades de los ganglios basales, algunos tipos de lesiones son característicos de una enfermedad específica por ejemplo: (i) hipermanganesemia (Hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T1 e hipointensidades en T2 en la sustancia blanca, globo pálido, estriado, tallo y cerebelo (Tuschl et al. 2016) (ii) ENACH (hipointensidad de la señal en los ganglios basales en secuencias específicas que demuestran el fenómeno de susceptibilidad magnética que indica exceso de mineralización, es decir, las secuencias potenciadas en T2, T2*, imágenes ecoplanares y imágenes de difusión en b0 (Kruer et al. 2012)) u otras adquiridas como la (iii) intoxicación por vigabatrina (lesiones reversibles luego de suspender el tratamiento con vigabatrina consistentes en restricción a la difusión en la sustancia blanca profunda y el tallo principalmente el globo pálido, el núcleo dorsal del tallo, el núcleo dentado y el tálamo (Dracopoulos et al. 2010), y la (iv) encefalopatía hipóxico isquémica (Hiperintensidades en las secuencias potenciadas en T1 localizadas en los ganglios basales y el tálamo, que se mantienen en el tiempo, usualmente acompañadas de lesiones en la porción posterior de la capsula interna. En neonatos a término estas imágenes se pueden acompañar al final de la primera semana de vida de lesiones hiperintensas en T1 a lo largo del sulcus central, la fisura interhemisférica y la insula (Rutherford et al. 2010; Martinez-Biarge et al. 2011)).

En algunos casos el conjunto de signos y síntomas del paciente asociado a la radiología no puede diferenciar claramente una causa genética de otra adquirida. La identificación de patrones radiológicos puede ayudar a diferenciar de manera precoz las causas adquiridas de las genéticas y orientar rápidamente el diagnóstico (Van Cauter et al. 2020). El análisis de reconocimiento de patrones se ha utilizado en pediatría para el estudio de lesiones cerebrales como aquellas que afectan a la sustancia blanca, las enfermedades mitocondriales, la atrofia cerebelosa y las calcificaciones intracraneales entre otras (Aguilera-Albesa et al. 2012; Romaniello et al. 2017; Steenweg et al. 2010; Livingston et al. 2013; Alves et al. 2020; Mohammad et al. 2020).

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Este proyecto de tesis parte de la hipótesis del origen genético de la mayoría de los fenotipos clínicos que cursan con alteraciones de los ganglios basales en la infancia. El empleo de técnicas de secuenciación masiva paralela (SMP) como el análisis de paneles de genes candidatos, y la secuenciación completa del exoma y del DNA mitocondrial permitirá determinar el origen genético. Ciertos pacientes en quienes se alcance un diagnóstico genético, se beneficiarán de un tratamiento personalizado, con posibilidades de mejorar su curso clínico, y podremos ofrecer consejo genético a las familias.

La incorporación de un algoritmo diagnóstico que incluya el análisis del fenotipo clínico y radiológico en conjunto con el estudio genético y de biomarcadores permitirá precisar el diagnóstico en pacientes con fenotipos solapantes de manera precoz.

El diagnóstico genético mediante técnicas de secuenciación masiva permitirá identificar fenotipos no descritos previamente para ciertos defectos genéticos, ampliando el conocimiento sobre la fisiopatología y curso clínico de los mismos.

El estudio de imagen mediante resonancia magnética cerebral constituye una importante herramienta que sirve como punto de partida para guiar el abordaje diagnóstico de los pacientes con patología ganglio basal. Su utilidad se podrá ver potenciada con el reconocimiento de patrones específicos de las características radiológicas, correlacionados con el defecto genético o etiología subyacente.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Identificar el origen genético de las enfermedades que cursan con alteraciones de los ganglios basales en la edad pediátrica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1) Comparar la eficacia diagnóstica de las nuevas herramientas de secuenciación masiva en pacientes con patología de los ganglios basales de causa desconocida incluyendo el exoma, los paneles de genes candidatos y la secuenciación completa de DNA mitocondrial.
- 2) Correlacionar las características clínicas, radiológicas y bioquímicas con los hallazgos genéticos en pacientes con lesiones en los ganglios basales de causa desconocida y establecer asociaciones fenotipo-genotipo.
- 3) Proponer un algoritmo para el diagnóstico etiológico precoz de enfermedades genéticas que cursan con lesiones en los ganglios basales en la infancia.
- 4) Caracterizar el fenotipo de defectos genéticos con presentación clínica atípica y/o con escasos reportes en la literatura para ampliar así el conocimiento sobre la presentación y el curso clínico de los mismos.
- 5) Incorporar la utilización de estudios funcionales en la confirmación de la patogenidad de variantes novedales y/o probablemente patogénicas encontradas en los pacientes a través de técnicas de secuenciación masiva.

MÉTODOS

4. MÉTODOS

Estudio observacional multicéntrico dirigido por el laboratorio de Neurología Pediátrica del Instituto de Investigación Vall d'Hebron de Barcelona (PRAG430/2019). Este estudio forma parte de los proyectos multicéntricos PI15/00287 y PI18/01319 financiados por el ISC III.

4.1. PACIENTES

Se reclutaron niños menores de 18 años con trastornos del movimiento y lesiones bilaterales de los ganglios basales de etiología no determinada. El proceso de inclusión al estudio se realizó a través de una red internacional de neuropediatras de 22 centros hospitalarios para realizar análisis genético y de biomarcadores.

Los pacientes debían reunir los siguientes criterios de inclusión:

- Menores de 18 años de edad al momento del debut de la enfermedad.
- No contar con diagnóstico genético al momento de inclusión.
- Lesiones bilaterales y simétricas en el caudado, putamen y/o globo pálido observadas por Resonancia Magnética Cerebral (RMC) y/o tomografía computarizada (TC) con cualquiera de las siguientes características: (i) lesiones hiperintensas observadas en secuencias potenciadas en T2, bien delimitadas, (ii) restricción a la difusión en lesiones agudas (iii) lesiones que sugieren mineralización tanto en la MRC (T1-, T2-, secuencias de eco gradiente-, o imágenes de susceptibilidad magnética) como en la tomografía computarizada.
- Manifestaciones neurológicas sugestivas de afectación de los ganglios basales incluyendo (1) regresión o estancamiento del neurodesarrollo, (2) hipotonía central y/o (3) trastornos del movimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con características radiológicas de trastornos de neurodegeneración por acúmulo de hierro cerebral.
- Características clínicas y radiológicas de lesión cerebral adquirida perinatal (encefalopatía hipóxica o hiperbilirrubinémica) o post natal (tóxica, traumática, vascular, hipóxica, infecciosa o autoinmune).
- Malformaciones congénitas de los ganglios basales.

El neurólogo tratante de cada centro de referencia recolectó la información clínica (neurodesarrollo temprano, características clínicas neurológicas y extraneurológicas, y abordaje diagnóstico previo) utilizando un formulario estandarizado. En 19 pacientes la severidad de la distonía fue evaluada utilizando la escala de Burke-Fahn-Marsden (*Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, BFM-RS*) y

la discapacidad funcional se evaluó a través de los sistemas de clasificación de la función motora (*Gross Motor Function Classification System, GMFCS*), de las habilidades manuales (*Manual Ability Classification System, MACS*) y de la función comunicativa (*Communication Function Classification System, CFCS*).

Nueve pacientes de este estudio han sido publicados en artículos de revistas científicas.

4.2. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del instituto de Investigación *Vall d'Hebron* (PRAG430/2019). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres/tutores de los pacientes incluidos en el estudio.

Las muestras de sangre, músculo y fibroblastos del paciente con el defecto genético en *NDUFAF6* se colectaron con la aprobación del comité ético institucional del Hospital Virgen del Rocío en Sevilla, España.

4.3. ANÁLISIS GENÉTICO

A todos los pacientes incluidos se les realizó análisis genético como parte del estudio. El ADN genómico se analizó en sangre periférica de los pacientes utilizando paneles de genes relacionados con enfermedades de los ganglios basales (HaloPlex Panel, v.E.0; y SureSelect Panel, v.D1, Agilent Technologies) y/o secuenciación de exoma completo (WES, SureSelect Human All Exon V6, Agilent). A los pacientes negativos al estudio de DNA nuclear, se les analizó el DNA mitocondrial (Illumina technology). El límite de detección de heteroplasmia fue de >3%. Todas las variantes se validaron por secuenciación Sanger en los casos índices y sus progenitores.

En una primera fase del estudio, (2017-2018) 33 pacientes se estudiaron por panel de genes candidatos y luego WES. En una segunda fase (2018-2019), 27 pacientes fueron estudiados directamente por WES. A 30 pacientes con estudios de DNA nuclear negativos se les realizó una secuenciación completa del DNA mitocondrial. Dos pacientes con resultados de WES negativos realizados en su centro de referencia, fueron evaluados directamente por DNA mitocondrial.

4.4. ESTUDIOS FUNCIONALES

Para confirmar la patogenicidad de la variante novel c.554_558delTTCTT; p.Tyr187AsnfsTer65 en el gen *NDUFAF6*, en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular del Instituto de Investigación de Aragón realizaron los siguientes estudios:

Se midió la actividad de ATP mitocondrial en fibroblastos del P3 utilizando el CellTiter-Glow Luminiscent Cell Viability Assay (Promega).

Se clonó el cDNA del *NDUFAF6* (NM_152416.3) en un vector de expresión lentiviral pWPXLd-ires-NeoR, una versión modificada del pWPXLd (Tronolab, Addgene #12258), para su transducción. Mediante transcripción reversa-reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (RT-qPCR) se midieron los niveles del mRNA de *NDUFAF6*. Se midió la cantidad de proteína utilizando Western Blot. Para su inmunodetección, se utilizaron los anticuerpos anti-*NDUFAF6* (Sigma, # HPA050545), anti-*NDUFS3* (Thermo Fisher Scientific, #), anti- *NDUFA9* (Thermo Fisher Scientific, # 459100), anti- *UQCRC2*

(Abcam, # ab14745), anti- p.MTCO1 (Thermo Fisher Scientific, # 459600), anti-SDHA (Thermo Fisher Scientific, #459200) and anti-Actin (Sigma, #A 2066).

Se midió la actividad y la cantidad de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en muestras de músculo de los pacientes 1 y 2 y fibroblastos del paciente 3 mediante electroforesis nativa azul en gel de poliacrilamida seguida de la tinción de actividad en gel de los complejos respiratorios.

Finalmente, se realizaron estudios de complementación funcional en fibroblastos (P3) en los que se realizó la transfección de NDUFAF6 «*wild-type*» en fibroblastos control y del paciente.

4.5. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Los estudios de resonancia magnética cerebral y tomografía computarizada se realizaron en cada centro de referencia como parte del abordaje diagnóstico habitual de los pacientes. Por este motivo, el momento en la evolución de la enfermedad, la calidad, y las secuencias adquiridas fueron variables. Se realizó espectroscopia por Resonancia Magnética en 26 pacientes. La tomografía computarizada se realizó en aquellos pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de Aicardi-Goutières y en quienes no se identificaban calcificaciones por RMC.

Los estudios fueron anonimizados y exportados al centro coordinador como archivos DICOM. Todos los estudios fueron revisados por la doctoranda y dos neuroradiólogos pediátricos en un sistema de archivo y comunicación de imágenes (IntelliSpace PACS Enterprise; Philips Healthcare) en el momento de inclusión en el estudio. Se evaluaron todos los estudios disponibles de cada paciente. Los hallazgos registrados incluyeron la localización de las lesiones cerebrales, la presencia de anomalías en la señal, pérdida de volumen, cavitación, mineralización y edema vasogénico o citotóxico. También se registró la presencia o ausencia de lactato elevado en la espectroscopia por resonancia magnética cuando estaba disponible.

Con el objetivo de establecer potenciales asociaciones fenotipo-genotipo, en 26 pacientes con lesiones en los ganglios basales observadas por RMC y con diagnóstico genético, se realizó reconocimiento de patrones mediante un análisis de conglomerados jerárquicos. La última RMC con anomalías en los ganglios basales de cada paciente se incluyó en el análisis de conglomerados. Se utilizó el paquete informático «*Stats R*» para realizar el análisis de conglomerados. Para cuantificar las diferencias o similitudes entre los pacientes, se midió la distancia euclídea entre cada par de características radiológicas por cada paciente para generar una matriz de 26 x 26 (función *dist*, «*Stats R*»), representada como un mapa de calor. Luego, los pacientes fueron agrupados utilizando un análisis de conglomerados jerárquicos (*hclust*, «*Stats R*») utilizando el método de *Ward* (*ward.D2*) para generar el dendrograma correspondiente. El número apropiado de grupos emergentes de los datos se identificó analizando el índice de *Calinski-Harabasz* (CH) (*function calinhara*, «*fpc R*») a particiones de 2 – 18 conglomerados. El número óptimo de conglomerados que se asoció al índice CH máximo fue de tres.

4.6. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

Con el objetivo de identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico de enfermedades de los ganglios basales en edad pediátrica, se realizaron estudios bioquímicos en pacientes en quienes se sospechaban errores innatos del metabolismo en sus centros de referencia y como parte de la práctica clínica habitual.

Se analizaron los aminoácidos y ácidos orgánicos en orina utilizando espectrometría de masas por cromatografía de gases (n=32) y actividades de cadena respiratoria mitocondrial (CRM) y del complejo piruvato deshidrogenasa en músculo y/o fibroblastos (n=23).

Luego de incluirse en el estudio, a los pacientes con patrones radiológicos característicos se les estudió biomarcadores específicos en paralelo con el análisis genético: en ocho pacientes con sospecha de SAG, se analizó la firma interferónica en el Centro de Medicina Genómica de Manchester; en un paciente con características radiológicas sugestivas de depósito de manganeso se midieron los niveles de manganeso en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR) utilizando espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo.

Se realizaron estudios metabólicos específicos para la validación de variantes genéticas encontradas: metilmalonato en sangre y orina en un paciente con la variante novel c.787G>A;p.(Glu263Lys) en el gen *SUCLG1*; en tres pacientes con defectos genéticos en *HIBCH* y *ECHS1* se buscó la presencia de sus derivados timetilsilil mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas y los perfiles de acilcarnitinas en plasma por espectrometría de masas en tándem.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Los resultados de los objetivos (1), (2), y (3) se exponen en el artículo:

- **Baide-Mairena H**, Martí-Sánchez L, Marcé-Grau A, Cazurro-Gutiérrez A, Sanchez-Montanez A, Delgado I, Moreno-Galdó A, Macaya-Ruiz A, García-Arumí E, Pérez-Dueñas B; Childhood Basal Ganglia Disease Group. **Genetic diagnosis of basal ganglia disease in childhood.** Dev Med Child Neurol. 2022 Jan 5. doi: 10.1111/dmcn.15125. Epub ahead of print. PMID: 34988976.

Los resultados de los objetivos (4) y (5) se exponen en los artículos:

- **Baide-Mairena H**, Gaudó P, Martí-Sánchez L, Emperador S, Sánchez-Montanez A, Alonso-Luengo O, Correa M, Grau AM, Ortigoza-Escobar JD, Artuch R, Vázquez E, Del Toro M, Garrido-Pérez N, Ruiz-Pesini E, Montoya J, Bayona-Bafaluy MP, Pérez-Dueñas B. **Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUFAF6 cause isolated bilateral striatal necrosis and progressive dystonia in childhood.** Mol Genet Metab. 2019 Mar;126(3):250-258. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.01.001. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30642748.
- Masnada S, Martinelli D, Correa-Vela M, Agolini E, **Baide-Mairena H**, Marcé-Grau A, Parazzini C, Veggiotti P, Perez-Duenas B, Tonduti D. PRKRA-Related Disorders: Bilateral Striatal Degeneration in Addition to DYT16 Spectrum. Mov Disord. 2021 Apr;36(4):1038-1040. doi: 10.1002/mds.28492. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33606314.

5.1. GENETIC DIAGNOSIS OF BASAL GANGLIA DISEASE IN CHILDHOOD

Dev Med Child Neurol. 2022 Jun;64(6):743-752.

Los principales resultados de nuestro estudio han sido publicados en este artículo. Nuestro principal objetivo fue encontrar el diagnóstico genético de niños con enfermedad de los ganglios basales de etiología desconocida correlacionando las características clínicas, radiológicas, y bioquímicas con los hallazgos genéticos. Así mismo, proponer un algoritmo para el diagnóstico precoz. Reclutamos 62 pacientes menores de 18 años como parte de un estudio multicéntrico prospectivo, para realizar estudios clínicos, genéticos y de biomarcadores. La secuenciación completa del exoma y del ADN mitocondrial llevó al diagnóstico genético en 30/62 pacientes y permitió identificar una variedad de condiciones que afectan el metabolismo de los ganglios basales. Para encontrar asociaciones entre el fenotipo radiológico y los hallazgos genéticos, se llevó a cabo un reconocimiento de patrones mediante análisis de conglomerados jerárquicos. A partir de nuestros hallazgos, proponemos un algoritmo diagnóstico que prioriza el uso precoz de técnicas de secuenciación de última generación basado en tres grupos de lesiones de ganglios basales.

SÍNTESIS DE RESULTADOS

- En este artículo se describen los hallazgos clínicos, laboratoriales, de neuroimagen y genéticos de los 30 pacientes diagnosticados, así como las asociaciones encontradas entre el fenotipo radiológico y los hallazgos genéticos
- Identificamos 22 condiciones genéticas en 30 de los 62 pacientes mediante paneles de genes candidatos (11), secuenciación completa del exoma (13) del ADN mitocondrial (6).
- El análisis de la secuenciación completa del exoma y de ADN mitocondrial combinados, logró una mayor tasa de diagnóstico que los paneles de genes candidatos por sí solos.
- Las causas genéticas incluyen enfermedades mitocondriales (57%), Síndrome de Aicardi-Goutières (20%) y otras enfermedades monogénicas causantes de distonía y/o epilepsia (17%) que tienen una presentación semejante al Síndrome de Leigh.
- Se identificaron un total de 6 variantes novedades clasificadas como probablemente patogénicas de acuerdo con las guías de la AMGC y cuyo papel en la patogenicidad de la enfermedad fue demostrado mediante estudios funcionales o de biomarcadores.
- Se revisaron 78 estudios de neuroimagen de 62 pacientes. Todos los pacientes mostraron lesiones bilaterales en los ganglios basales en los estudios de resonancia magnética cerebral (RMC) y/o tomografía computarizada (TC).
- En los 30 pacientes con confirmación genética, los hallazgos de neuroimagen se resumen así:
 - Las secuencias disponibles por RMC incluyeron: T2 (n=30), T1 (n=30), *FLAIR* (n=27), imágenes de susceptibilidad magnética (n=1), secuencias de eco gradiente (n=3), imágenes de difusión (n=19), coeficiente de difusión aparente (n=12), y espectroscopia por resonancia magnética (n=11).

- En los 25 pacientes con hiperintensidad bilateral de los ganglios basales en T2 se observó además: pérdida de volumen (n=12), edema (n=1), hipointensidad en T1 sugiriendo cavitación (n=7: con defectos genéticos en *NDUFAF6*, *SLC25A19*, *ECHS1*, o *HIBCH*), hiperintensidad en T1, en correlación con calcificaciones observadas por TC (n=2: con defectos genéticos en *ADAR*), elevación del pico de lactato en *NDUFAF6* y *GFAP*, y restricción a la difusión en las imágenes por ADC (n=1: paciente con Síndrome de Leigh asociado a *NDUFAF5* durante una crisis metabólica).
- Los pacientes se clasificaron de acuerdo con los hallazgos en la neuroimagen de los ganglios basales en dos grupos: (a) hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2 (n=25) y (b) mineralización (calcio n=8; manganeso n=1) sospechada por las lesiones observadas en la RMC (T1-, T2-, eco gradiente-, o imágenes de susceptibilidad magnética) y/o tomografía computarizada.
- El análisis de conglomerados jerárquicos de dichas anomalías, diferenció 3 grupos a los que denominamos «palidal», «neostriatal» y «estriatal plus».
- En el grupo «palidal» se agruparon los pacientes con defectos en *PDHA1*, *HIBCH*, *MECR*, *GFAP*, *SLC39A14*. Estos pacientes mostraban alteraciones de la señal en T2 involucrando predominantemente el globo pálido.
- En el grupo «neostriatal» los pacientes mostraron lesiones que involucran predominantemente el caudado y el putamen. Los defectos genéticos incluyeron defectos del metabolismo mitocondrial: *NDUFAF5*, *NDUFAF6*, *MT-ND6*, *SLC25A19*, *ECHS1*, *SUCLG*, y otros no relacionados al metabolismo mitocondrial: *SCN2A*, *ADAR* y *RNF213*. En este grupo, los pacientes portadores de defectos en *ADAR* (n=3) y *RNF213* (n=1) mostraron calcificaciones en la TC.
- Dentro del grupo «estriatal plus» los pacientes eran portadores de defectos en OXPHOS codificados por ADN mitocondrial: *MT-ND1*, *MT-ND6*, *MT-ATP6* y otros defectos monogénicos relacionados con distonia: *GNAO1*, *TUBB4A* y *PRKRA*.
- Los biomarcadores mitocondriales clásicos (Estudios de actividad enzimática de cadena respiratoria mitocondrial y niveles de lactato en sangre y/o líquido cefalorraquídeo) mostraron pobre sensibilidad y especificidad.
 - Observamos concentraciones elevadas de lactato en plasma y/o LCR en pacientes con diagnóstico de enfermedad mitocondrial (9/16) y otras enfermedades genéticas (6/16).
 - La actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial estaba disminuida en los tres pacientes con defectos en genes que codifican para subunidades del complejo I (*NDUFAF6*, *MT-ND1*, y *MT-ND6*) y normal en otros tres (*MT-ND1*, *MT-ND6*, *NDUFAF5*).
 - Se observaron defectos en la fosforilación oxidativa en pacientes en quienes se confirmó un defecto genético relacionado con el metabolismo mitocondrial (5/12), pacientes con Síndrome de Aicardi-Goutières por defectos en *ADAR* (3/12) y en pacientes con encefalopatía epiléptica de debut precoz tratados con vigabatrina (2/12).

- Se identificaron otros biomarcadores en casos específicos:
 - Aciduria metilmalónica en un paciente con Síndrome de Leigh asociado a defectos en *SUCLG*.
 - Niveles elevados de 3-hydroxiisobutiril carnitina o ácido 3-hidroxiisovalérico en pacientes con defectos en *HIBCH*.
 - En pacientes con Síndrome de Aicardi-Goutières causado por mutaciones en *IFIH1*, *ADAR*, y *RNASEHB* se observó elevación de las pterinas en LCR (3/3), y firma interferónica anormal en (4/4).
 - Niveles elevados de manganeso en plasma y LCR en un paciente con encefalopatía por hipermanganesemia asociada a mutaciones en *SLC39A14*.
- A pesar de los criterios de inclusión bien definidos en el estudio, 8/62 (13%) de los pacientes se diagnosticaron finalmente de causas adquiridas de lesiones cerebrales luego de confirmar estudios genéticos negativos. Algunas de las razones que llevaron a pensar en causas genéticas en estos pacientes fueron la presencia de biomarcadores mitocondriales como elevación de lactato o alteración enzimática de la cadena respiratoria en músculo, así como la falta de biomarcadores específicos en algunas patologías, tales como la encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica.

5.2. *MUTATIONS IN THE MITOCHONDRIAL COMPLEX I ASSEMBLY FACTOR NDUFAF6 CAUSE ISOLATED BILATERAL STRIATAL NECROSIS AND PROGRESSIVE DYSTONIA IN CHILDHOOD*

Molecular genetics and metabolism, 126(3), 250–258.

En este artículo exponemos cómo alcanzamos el diagnóstico genético de tres hermanos afectados de necrosis estriatal bilateral que presentaban distonia progresiva, hacemos una caracterización detallada del fenotipo con una revisión de los casos reportados en la literatura. Un panel de genes candidatos identificó dos variantes en heterocigosis compuesta en el gen *NDUFAF6*, una de ellas, la variante c.554_558delTTCTT; p.Tyr187AsnfsTer65 clasificada como novel de acuerdo con la ACGM. En el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular del Instituto de Investigación de Aragón, se realizaron estudios en los que se midió la cantidad de proteína *NDUFAF6* expresada en fibroblastos del paciente 3 mediante transcripción reversa-reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (RT-qPCR) y Western Blot. Además, se midió la cantidad y la actividad de los complejos de cadena respiratoria en músculo mediante BN-PAGE. Finalmente se realizaron ensayos de complementación funcional en músculo y fibroblastos de los pacientes para demostrar la sobre expresión de la proteína y la recuperación de un ensamblaje normal de complejo I de CRM, luego de su inducción con el *NDUFAF6* «wild-type».

Este artículo también incluye una revisión de la literatura con los 11 pacientes reportados con variantes en *NDUFAF6* y realizamos una descripción detallada del fenotipo de los pacientes con lo que ampliamos el conocimiento sobre la presentación y el curso clínico de la enfermedad.

SÍNTESIS DE RESULTADOS

- Se describe el fenotipo de tres hermanos hijos de padres sanos, no consanguíneos de origen Español. Nacidos a término, con peso adecuado para la edad gestacional luego de parto espontáneo sin incidencias perinatales. Presentaron un neurodesarrollo normal alcanzando la marcha libre a la entre los 12 y 15 meses. La marcha de puntillas y dificultades del habla fueron los primeros signos de enfermedad observados entre los 17 meses y los 2.5 años de edad. El deterioro neurológico fue insidioso y presentaron distonia que progresivamente se generalizó hasta la pérdida de la marcha libre entre los 3-6 años de edad. Al momento de la publicación tenían 11, 8 y 6 años de edad, presentaban distonia oromandibular importante y compromiso bulbar que ocasionaba dificultades del habla (disartria, tartamudeo) y disfagia. Nunca presentaron episodios recurrentes de deterioro neurológico o encefalopatía aguda.
- El perfil bioquímico mostró aminoácidos en plasma, lactato y ácidos orgánicos en orina normales en los primeros 2 pacientes. Recibieron tratamiento con cofactores mitocondriales incluyendo tiamina y biotina, además de trihexifenidil y L-dopa como tratamiento de la distonia, sin mejoría clínica.
- Las imágenes de resonancia magnética cerebral en los pacientes 2 y 3 mostraron edema citotóxico de distribución concéntrica en el putamen en el P3 y en caudado y putamen en el P2 observados como hiperintensidades en las secuencias potenciadas en T2 y DWI.
- Las resonancias magnéticas realizadas en la paciente 1, a la edad de 5 y 8 años mostraron lesiones en el putamen que se extendieron al caudado, además de hipertrofia y ectasia de las arterias

lentículo-estriadas, áreas quísticas parcheadas y disminución de volumen a lo largo de todo el putamen y del caudado. La espectroscopia por resonancia magnética mostró un doble pico invertido en el TE largo reflejando la presencia de lactato y niveles bajos de N-acetilaspártato (NNA).

- La revisión de los 11 casos reportados en la literatura identificó un fenotipo homogéneo consistente en distonia progresiva de inicio insidioso asociado a regresión del neurodesarrollo antes de los 6 años de edad. Todos los pacientes mostraban neurodegeneración de los ganglios basales en las imágenes de resonancia magnética. Tres pacientes asociaron lesiones en el dentado y los pedúnculos cerebelosos. La gran mayoría de los casos (11/12) mostraron disminución en la actividad de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en fibroblastos /músculo.
- Se demostró que las mutaciones en los pacientes estaban asociadas con la ausencia de la proteína NDUFAF6 y con actividad reducida y niveles bajos del complejo I:
 - En fibroblastos del paciente 3:
 - Se observó una reducción del 40% de los niveles de mitocondriales de ATP con respecto a los controles.
 - Mediante transcripción reversa-reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (RT-qPCR) se midieron los niveles del mRNA de NDUFAF6 y se observó que se encontraban significativamente reducidos a un 62% comparado con el control.
 - Los resultados del análisis realizado mediante western blot de los lisados proteicos indicaron que las mutaciones del paciente estaban relacionadas con una importante reducción de la proteína NDUFAF6.
 - En muestras de músculo de los pacientes 1 y 2 y fibroblastos del paciente 3 se observó mediante electroforesis nativa azul en gel de poliacrilamida seguida de la tinción de actividad en gel de los complejos respiratorios, que la ausencia de NDUFAF6 causó una disminución en la actividad y la cantidad de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial
 - Finalmente los ensayos de complementación funcional en fibroblastos del paciente 3 demostraron una importante sobreexpresión del mRNA y la proteína NDUFAF6 comparado con los controles. Esto se asoció a la recuperación de una cantidad normal de ensamblaje del Complejo I en las células del paciente, en cambio ninguna modificación en la cantidad del complejo maduro en los fibroblastos control.

5.3. *PRKRA-RELATED DISORDERS: BILATERAL STRIATAL DEGENERATION IN ADDITION TO DYT16*

Mov Disord. 2021 Apr;36(4):1038-1040.

En este artículo exponemos el fenotipo clínico de un paciente de nuestra cohorte (Paciente 2 en esta publicación) quien se presentó a los 14 meses de edad con episodios recurrentes de encefalopatía aguda inducidos por fiebre que llevaron a deterioro cognitivo, hipotonía axial espasticidad, distonia, hipomimia e hipocinesia. En la resonancia magnética cerebral se observaba hiperintensidad y atrofia estriatal bilateral y atrofia cerebelosa. El análisis de secuenciación completa del exoma identificó variantes en el gen PRKRA, que codifica la proteína PACT. Esta proteína bajo condiciones de estrés activa la proteína kinasa R (PKR), y aumenta la apoptosis neuronal. En coordinación con otro grupo e investigación que presentaba un paciente con fenotipo similar y un defecto genético en el mismo gen, se presentó la publicación en la que se refuerza la hipótesis de que este defecto genético está relacionado con procesos de neurodegeneración desencadenados por estrés celular probablemente mediados por la vía de la proteína kinasa R (PKR).

SÍNTESIS DE RESULTADOS

- Se describe el fenotipo de dos pacientes, con encefalopatía recurrente, deterioro neurológico progresivo y lesión estriatal observada en la RMC en quienes el análisis de secuenciación del exoma completo identificó en el Paciente 1 la mutación conocida p.(Phe222Leu) y la variante novel probablemente patogénica G43S. En el paciente 2 se identificó la variante novel c.214G>T; p.(Val72Phe), clasificada como de significado incierto según las guías de la ACMG en heterocigocis compuesta con la variante probablemente patogénica c.638G>T; p.(Cys213Phe).
- Ambos pacientes no emparentados, presentaron a la edad de 30 (P1) y 14 (P2) meses de vida, episodios recurrentes de encefalopatía aguda inducida por fiebre, que derivó en deterioro cognitivo, hipotonía axial, espasticidad, distonia generalizada, hipomimia e hipocinesia.
- La resonancia magnética cerebral reveló en ambos neurodegeneración estriatal bilateral observada como atrofia y aumento de la señal en las secuencias potenciadas en T2. P2 presentó además atrofia cerebelosa.
- El paciente 1 no volvió a presentar ningún otro episodio de deterioro agudo luego de iniciarse el tratamiento empírico con tiamina oral, a la edad de 3 años durante un período de estabilidad de la enfermedad. Los signos parkinsonianos y el control postural mejoraron significativamente luego del inicio de tratamiento con L-Dopa

DISCUSIÓN CONJUNTA

6. DISCUSIÓN CONJUNTA

En este estudio multicéntrico prospectivo, analizamos una serie de 62 niños con compromiso neurológico de debut durante la primera década de la vida, la mayoría de ellos los primeros dos años de edad, con retraso del desarrollo y/o regresión neurológica, trastornos del movimiento y lesiones bilaterales y simétricas de los ganglios basales de etiología no determinada. Nuestro algoritmo diagnóstico comenzó con una evaluación de los datos clínicos y radiológicos, seguido por una combinación de técnicas de secuenciación paralela masiva, a la par del estudio de biomarcadores para algunos fenotipos específicos. Este abordaje llevó a la confirmación diagnóstica en casi la mitad de los pacientes (61%) incluyendo etiologías genéticas (48%) y adquiridas (13%).

6.1. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Se compararon las tasas de diagnóstico obtenidas por diferentes técnicas de secuenciación masiva como parte del estudio. El diagnóstico mediante *WES* aumentó a 41% comparado con el 33% del diagnóstico mediante panel. No todos los genes detectados por *WES* estaban incluidos en los paneles, señalando la velocidad con la que los paneles se vuelven obsoletos y su necesidad de revisión periódica. Los paneles de genes son un buen abordaje en pacientes con un fenotipo bien definido y una causa genética bien descrita (Dillon et al. 2018) tal y como lo hemos visto en nuestra serie de pacientes con sospecha de Síndrome de Aicardi-Goutières. Sin embargo; nuestro estudio demuestra una amplia heterogeneidad fenotípica y genotípica en enfermedades de los ganglios basales de debut en la infancia. Es así, que cuando nos enfrentamos al creciente número de genes nuevos descritos, el estudio de exoma completo provee la oportunidad de identificar nuevos genes relacionados con patología mediante el re-análisis periódico de los datos secuenciados (Stenton and Prokisch 2020).

Las enfermedades mitocondriales son una de las principales causas de lesiones en los ganglios basales en la infancia (Pronicka et al. 2016; Zuccoli et al. 2015), de hecho, fueron la etiología más frecuente en nuestra serie (57%). Identificamos mutaciones en el DNA mitocondrial en 37% de los pacientes con síndrome de Leigh, una proporción más elevada con respecto a otras series reportadas (Sofou, de Coo, et al. 2017; Kohda et al. 2016; Gorman et al. 2016). Todas las variantes identificadas estaban típicamente asociadas con Síndrome de Leigh, excepto la variante m.3700G>A, que previamente estaba reportada en la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON) (Wei, Cui, and Peng 2018; Achilli et al. 2012). Los trabajos previos han demostrado un incremento en el diagnóstico de 30 – 50 % cuando se combina el análisis de DNA nuclear con el mitocondrial (Kohda et al. 2016). Nuestro porcentaje de diagnóstico aumentó al 48% cuando combinamos análisis de DNA nuclear y mitocondrial. Los nuevos avances en análisis de secuenciación completa del exoma, promete detectar variantes de DNA mitocondrial permitiendo el análisis de ambos genomas en una sola técnica (Wagner et al. 2019).

Desafortunadamente, el tiempo entre el debut de la enfermedad a la confirmación diagnóstico fue muy largo, y los pacientes se vieron sometidos a muchas pruebas invasivas antes de llegar al diagnóstico.

A todos los pacientes con síndrome de Leigh ya se les había estudiado en busca de mutaciones en el DNA mitocondrial y/o nuclear en por otras técnicas en sus centros de referencia con resultados negativos. Por lo anterior, el uso de secuenciación completa del exoma y del DNA mitocondrial de manera oportuna tendría por objetivos (i) acortar el tiempo diagnóstico (French et al. 2019), (ii) proveer acceso a tratamientos personalizados por ejemplo: como inmunomoduladores en el tratamiento de las alfa 1 interferonopatías tipo Síndrome de *Aicardi-Goutières* (Tonduti et al. 2020), o la elección del fármaco antiepiléptico apropiado, como sucede en los casos con defectos en *SCN2A* (Wolff et al. 2017); (iii) instaurar dietas específicas y suplementación con co-factores indicadas en trastornos metabólicos de las vías de la valina (Abdenur et al. 2020), tiamina (Ortigoza-Escobar et al. 2014) y piruvato deshidrogenasa (van Dongen et al. 2015); (iv) evitar la necesidad de procedimientos invasivos como las biopsias musculares o de piel en niños con enfermedad mitocondrial (Eva Morava and Brown 2015; Stenton and Prokisch 2020); y proveería consejo genético a las familias (French et al. 2019; Witters et al. 2017; Eva Morava and Brown 2015).

Identificamos 22 defectos genéticos causantes de enfermedades de los ganglios basales involucrados en diversas vías metabólicas. La mayoría de los niños con lesiones estriatales fueron diagnosticados de Síndrome de Leigh, la mitad de ellos causantes de defectos en subunidades estructurales o factores de ensamblaje del sistema de fosforilación oxidativa (*NDUFA6*, *NDUFA5*, *MT-ND1*, *MT-ND6*, *MT-ATP6*). Estos resultados son similares a series más largas, donde los defectos de cadena respiratoria representan 43 – 50 % de los casos (Sofou, de Coo, et al. 2017; Ogawa et al. 2020). Otras vías mitocondriales involucradas en pacientes afectos de Síndrome de Leigh incluyen la vía de piruvato deshidrogenasa E1-alfa (*PDHA1*) (Patel et al. 2012), depleción del DNA mitocondrial (*SUCLG1*) (Carrozzo et al. 2015), déficit del transportador de tiamina pirofosfato mitocondrial (*SCL25A19*) (Ortigoza-Escobar et al. 2017), defectos en el metabolismo de la valina (*ECHS1* and *HIBCH*) (Peters et al. 2015) y alteraciones en la síntesis del ácido lipoico mitocondrial (*MECR*) (Heimer et al. 2016).

Un tercio de los pacientes con hiperseñal en las secuencias potenciadas en T2 tenían mutaciones en genes relacionados con distonia y/o epilepsia. Estos incluyeron genes que regulan las vías de señalización transmembrana (*GNAO1*) (Danti et al. 2017; Feng et al. 2017), canales de sodio (*SCN2A*) (Wolff et al. 2017; Howell et al. 2015; Whitaker et al. 2001), alfa-1 interferonopatías (*ADAR*) (Crow and Manel 2015), defectos involucrados en la inhibición de la traslación e inducción de apoptosis media por la activación de PKR durante situaciones de estrés (*PRKRA*) (Vaughn et al. 2015; Radetsky, Daher, and Gatignol 2018), y proteínas estructurales de los astrocitos (*GFAP*) (Hol and Pekny 2015) y microtúbulos (*TUBB4A*) (Curiel et al. 2017). Se sabe que la mayoría de estos genes se encuentran expresados en el estriado (Curiel et al. 2017; Vaughn et al. 2015; Livingston, Stivaros, et al. 2014; Whitaker et al. 2001). Desde un punto de vista clínico, los dos pacientes con encefalopatías epilépticas de debut precoz relacionadas con *GNAO1* y *SCN2A*, presentaron características fenotípicas para ambos defectos (Wolff et al. 2017; Danti et al. 2017). Sin embargo, la presencia de lesiones bilaterales de los ganglios basales llevó a la sospecha de Síndrome de Leigh en ambos niños. El paciente afecto de mutaciones en *GNAO1* desarrolló atrofia cerebral difusa y aumento de señal en el estriado en las secuencias potenciadas en T2, estos últimos no se habían reportado previamente (Danti et al. 2017; Feng et al. 2017). El paciente en quien se identificaron mutaciones en el gen *SCN2A*, mostraba displasia perisilviana y edema citotóxico de los ganglios basales. En pacientes con encefalopatía epiléptica de debut precoz relacionada con mutaciones en *SCN2A* se han reportado ocasionalmente hiperintensidades en T2 localizadas en los ganglios basales, el tálamo, el tallo

y la sustancia blanca (Wolff et al. 2017; Howell et al. 2015). En un paciente identificamos variantes patogénicas en el gen *PRKRA*, esta distonia genética estaba asociada a episodios recurrentes de deterioro neurológico y lesiones estriatales inducidas por fiebre. Un fenotipo similar se ha descrito previamente en un niño con mutaciones en *PRKRA* (Lemmon et al. 2013), sugiriendo que la necrosis estriatal podría estar asociada al espectroclínico de DYT16. Se ha propuesto que el aumento de la apoptosis causada por la variante genética en *PRKRA*, explicaría la pérdida neuronal en estos casos (Vaughn et al. 2015; Lemmon et al. 2013). Finalmente, tres pacientes con variantes patogénicas en *ADAR* mostraron aumento de la señal en T2 y atrofia del estriado, con un patrón radiológico indistinguible del Síndrome de Leigh (La Piana et al. 2016; Livingston, Lin, et al. 2014). De hecho, uno de estos pacientes mostró elevación de lactato en plasma y deficiencia combinada de los complejos de cadena respiratoria mitocondrial de manera similar a lo que sucede en el Síndrome de Leigh. Aunque las hiperintensidades bilaterales en las secuencias potenciadas en T2 son signo característico de Síndrome de Leigh y enfermedad mitocondrial, (Sofou et al. 2013; Beaurepaire et al. 2018), desde el punto de vista radiológico, se deben descartar otras causas monogénicas. Es importante remarcar la presencia de los múltiples defectos genéticos que pueden imitar un síndrome de Leigh para evitar el retraso diagnóstico y evitar procedimientos innecesarios.

Por otro lado, incluso cuando las técnicas de secuenciación masiva identifican variantes candidatas, es necesaria la validación de su patogenicidad con estudios funcionales (Stenton and Prokisch 2020; Rodenburg 2018), tal como se realizó en los pacientes afectados de mutaciones en *NDUFAF6* en esta serie. Estos tres hermanos presentaron Síndrome de Leigh que tuvo un debut insidioso de distonia de la marcha que progresó rápidamente a una distonia generalizada con compromiso oromandibular y lesiones estriatales bilaterales. Un panel de genes candidatos identificó dos variantes en heterocigosis compuesta en el gen *NDUFAF6*, una de ellas novel, la variante c.554_558delTTCTT; p.Tyr187AsnfsTer65 fue validada como patogénica en un laboratorio colaborador, finalmente brindando un diagnóstico definitivo a estos pacientes. Esto confirma la importancia del laboratorio funcional como parte del proceso diagnóstico (Rodenburg 2018).

6.2. RECONOCIMIENTO DE PATRONES RADIOLÓGICOS

Otros autores no han identificado una fuerte correlación fenotipo-genotipo en pacientes con Síndrome de Leigh dado que los patrones radiológicos en la resonancia magnética cerebral no han sido específicos, y son muy variables (Beaurepaire et al. 2018; Bonfante et al. 2016; Sofou et al. 2013). Llevamos a cabo un análisis de reconocimiento de patrones a través de un análisis de conglomerados jerárquicos en niños con hiperintensidades bilaterales y simétricas en las secuencias potenciadas en T2. De esta manera, identificamos tres grupos de pacientes que llamamos «palidal», «neo-estriatal» y «estriatal plus». Los pacientes del grupo «palidal» mostraron un compromiso predominantemente localizado en el globo pálido consistente en hiperintensidad en T2 o cavitación y mostraron defectos genéticos en *HIBCH*, *PDHA1*, *MECR*, *MT-ND6* y *GFAP* de la misma manera en la que se ha descrito previamente por otros autores (Stiles et al. 2018; Heimer et al. 2016; van Dongen et al. 2015; Funalot et al. 2002; Van Der Knaap et al. 2001). Los pacientes en el grupo neo-estriatal respetaban notablemente otras estructuras cerebrales y mostraron diferentes patrones de compromiso estriatal: los pacientes con Síndrome de Aicardi-Goutières relacionado con variantes en *ADAR* mostraron lesiones estriatales hiperintensas en T2 y en T1, que más tarde demostraron ser calcificaciones por tomografía computarizada. Por otro lado, los pacientes con Síndrome de Leigh debido a mutaciones en *NDUFAF5*, *NDUFAF6*, *PDHA1*, *SUCLG*,

y un niño afecto de Síndrome de disfunción del metabolismo de la tiamina relacionado con *SCL25A19* mostró hiperintensidades en el estriado en T2 asociadas con atrofia y/o cavitación. Las cavitaciones en los ganglios basales también son signos radiológicos en pacientes con déficits en complejo I de cadena respiratoria mitocondrial por mutaciones en *NDUFV1* (Lal, Becker, Motameny, Altmüller, et al. 2013) y *NDUFAF6* (Bianciardi et al. 2016), déficit de PDH, (van Dongen et al. 2015) síndrome de disfunción del metabolismo de la tiamina tipo 2 por mutaciones en *SLC19A3* (Ortigoza-Escobar et al. 2017) y aciduria metilmalónica (Baker et al. 2015). Finalmente, la mayoría de los pacientes con Síndrome de Leigh con déficits de los complejos de fosforilación oxidativa codificado por el DNA mitocondrial (83%) estaban incluidos en el grupo «*estriatal plus*», en este grupo las lesiones estriatales estaban asociadas a atrofia prominente. Esta predominancia de la atrofia cerebral en las enfermedades mitocondriales causadas sobre todo por efectos genéticos codificados por el ADN mitocondrial se ha descrito en series más largas (Beaurepaire et al. 2018) (de Beaurepaire et al. 2018b).

Los niños con calcificaciones en los ganglios basales tenían compromiso de las vías celulares que involucran las alfa-1 interferonopatías (*ADAR*, *IFIH1*, *RNASEH2B*), defectos en la ubiquitinación y degradación de proteínas involucradas en la angiogénesis (*RNF213*) y defectos en el factor de ensamblaje NUBPL. Los niños con Síndrome de Aicardi-Goutières tenían un patrón radiológico característico de leucoencefalopatía, calcificación prominentemente de los ganglios basales y/o atrofia cerebral (G. Rice et al. 2007). Observamos una combinación de calcificaciones y leucodistrofia en un lactante con mutaciones en *NUBPL*, en quien el patrón radiológico en la resonancia magnética cerebral hizo sospechar SAG. Aunque las calcificaciones en los ganglios basales se han reportado previamente en otras enfermedades mitocondriales como en el defecto de *MT-ATPA6* (Angural et al. 2019) y MELAS (Chung et al. 2005), no habían sido descritas en publicaciones de pacientes afectados por mutaciones en *NUBPL* (Kimonis et al. 2020; Protasoni et al. 2020).

Describimos además el caso clínico de una lactante de 7 meses de edad que se presenta con crisis epilépticas y calcificaciones de los ganglios basales. A la edad de 3 años, desarrolló un ictus de la arteria cerebral media izquierda y se realizó en ese momento el diagnóstico de enfermedad de Moyamoya. La paciente era portadora de la variante novel en heterocigosis p.Pro4007His en el gen *RNF213*. Hasta la fecha, solo se ha reportado un paciente afecto de enfermedad de Moyamoya y calcificaciones en los ganglios basales (Uchikawa et al. 2017), aún sin confirmación molecular.

6.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON ETIOLOGÍAS ADQUIRIDAS

En ocho pacientes con aumento de la señal en las secuencias potenciadas en T2 y resultados genéticos negativos, la evaluación clínica y el análisis retrospectivo de los reportes médicos, permitieron la identificación de una causa adquirida. Todos estos pacientes tenían características radiológicas de patologías bien definidas ya reportadas en niños con encefalitis de los ganglios basales (V. V. Maller et al. 2017), neonatos pretérmino con kernicterus asociado a niveles bajos de bilirrubina (Wisnowski et al. 2014; Watchko 2016), encefalomalacia multiquistica extensa luego de eventos hipóxicos isquémicos neonatales (Rutherford et al. 2010), y toxicidad asociada a vigabatrina (Dracopoulos et al. 2010; Hussain et al. 2017). Nuestros hallazgos subrayan la importancia de la evaluación periódica de los datos clínicos, bioquímicos y moleculares en los pacientes con etiologías aún no definidas. Los estudios genéticos pueden ser necesarios cuando los criterios clínicos y radiológicos no pueden descartar definitivamente una causa

de adquirida de lesión en los ganglios basales. Lo anterior, a la luz de que los resultados negativos, permiten excluir causas moleculares conocidas con consecuencias relevantes para el consejo genético.

6.4. BIOMARCADORES

En este estudio exploramos la utilidad de los biomarcadores en el reconocimiento precoz de fenotipos clínico-radiológicos específicos y en la validación de variantes identificadas mediante el análisis de secuenciación masiva.

Observamos elevación en las concentraciones de lactato en plasma o líquido cefalorraquídeo en la mitad de los pacientes con Síndrome de Leigh; sin embargo, se deben evaluar estos resultados con cuidado. Se debe considerar la posibilidad de una disfunción mitocondrial secundaria en pacientes con elevación del lactato e hiperseñal en T2 afectando el estriado en el contexto de encefalitis, crisis, eventos hipóxico isquémicos y enfermedades genéticas que no involucran de manera directa la maquinaria mitocondrial (E. Morava et al. 2006; Cáceres-marzal 2006). En línea con estos resultados, la baja sensibilidad y especificidad de los niveles de lactato han llevado a reconsiderar su papel como criterio obligado para establecer el diagnóstico de Síndrome de Leigh (Witters et al. 2017; Lake et al. 2016).

A lo anterior sumamos el hecho de que las actividades enzimáticas de cadena respiratoria mitocondrial constituyeron un factor de confusión para el diagnóstico de la mayoría de los pacientes en quienes se analizó. El déficit enzimático del complejo I de cadena respiratoria mitocondrial tuvo una baja sensibilidad (50%) en pacientes con defectos genéticos de complejo I. Dicha prueba tuvo una baja especificidad al observarse también en defectos de *HIBCH* y *ECHS1* como consecuencia de una disfunción de OXPHOS secundaria (Marti-Sanchez et al. 2020; Burgin and McKenzie 2020). Además, observamos déficit combinados de complejos de cadena respiratoria mitocondrial en pacientes con Síndrome de Aicardi-Goutières relacionado con mutaciones en *ADAR*, y en dos pacientes con encefalopatía epiléptica precoz, lo que sugiere una disfunción mitocondrial secundaria. La validación clínica de los estudios enzimáticos ha mostrado baja sensibilidad en otras series (Ogawa et al. 2017), como evidencia bioquímica de déficit de complejos de cadena respiratoria mitocondrial no siempre se correlaciona con el diagnóstico molecular de enfermedad mitocondrial primaria (Cáceres-marzal 2006; Pyle et al. 2015). Sin embargo, la actividad enzimática puede mostrar información valiosa al momento de validar variantes de significado incierto que se pueden encontrar en el proceso de diagnóstico molecular (Baide-Mairena et al. 2019). En conclusión, recomendamos el análisis de biomarcadores no invasivos en niños con hiperintensidades en T2 que involucran a los ganglios basales, incluyendo biomarcadores mitocondriales (Finsterer and Zarrouk-Mahjoub 2018), isoformas de tiamina (Ortigoza-Escobar et al. 2017), así como el análisis de los metabolitos de la valina al momento de apoyar el diagnóstico de síndrome de Leigh (Marti-Sanchez et al. 2020).

Por otro lado, en los niños con sospecha de mineralización de los ganglios basales, debemos utilizar otro abordaje. En aquellos niños con calcificaciones de los ganglios basales se debe garantizar el análisis de los niveles de interferón y/o de la expresión de los genes estimulados por interferón en sangre periférica, lo que ha permitido la identificación de interferonopatías asociadas a Síndrome de Aicardi-Goutières en todos los casos en los que se han analizado (G. I. Rice et al. 2017). Sin embargo, en nuestra serie, en un paciente afecto de mutaciones en el gen mitocondrial *NUBPL* se sospechó inicialmente SAG basado en las calcificaciones de los ganglios basales, por ello sugerimos el análisis de biomarcadores mitocondriales

en pacientes con este fenotipo radiológico. Finalmente, en los pacientes con un patrón sugestivo de depósito de elementos trazas, se debe priorizar el análisis de la homeostasis del manganeso, hierro y cobre (Marti-Sanchez et al. 2018).

En este trabajo identificamos causas genéticas y adquiridas de lesiones bilaterales de los ganglios basales en una cohorte multicéntrica de pacientes pediátricos afectados por trastorno motor severo y que estaban sin diagnóstico etiológico durante muchos años. La combinación del análisis del exoma y la secuenciación completa de ADN mitocondrial fue un abordaje que permite la caracterización genética de casi la mitad de los casos en nuestra serie. El diagnóstico molecular precoz debe ser mandatorio para evitar pruebas diagnósticas invasivas y proveer un tratamiento personalizado siempre que sea posible.

Identificamos una gran heterogeneidad de condiciones genéticas que ocasionan lesiones bilaterales de los ganglios basales que involucran diversas vías mitocondriales, canales iónicos, y proteínas que regulan la neurotransmisión y la excitabilidad neuronal en los ganglios basales. Hemos identificado patrones radiológicos específicos en niños con Síndrome de Leigh así como fenocopias del mismo, que pueden ser útiles para el diagnóstico genético precoz. El reconocimiento de patrones también guio la selección del mejor biomarcador para ayudar a establecer el diagnóstico molecular. Este estudio también identificó nuevas características radiológicas asociados con mutaciones en *NUBPL*, *PRKRA*, *GNAO1*, y *RNF213*, y de esta manera se ha ampliado la descripción del espectro fenotípico de estos trastornos.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- La secuenciación masiva del exoma y el ADN mitocondrial tienen un mayor rendimiento diagnóstico que el análisis mediante paneles de genes candidatos.
- Las enfermedades que cursan con lesiones de los ganglios basales han demostrado ser genéticamente heterogéneas, en su mayoría ocasionadas por genes relacionados con el metabolismo mitocondrial en pacientes con lesiones hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2, y Síndrome de Aicardi-Goutières en pacientes con calcificaciones intracraneales.
- El Síndrome de Leigh causado por defectos genéticos en *NDUFAF6* se debe incluir en el diagnóstico diferencial de pacientes con distonia progresiva en la infancia.
- Las variantes patogénicas en *PRKRA*, pueden resultar en un fenotipo clínico que se caracteriza por distonia–parkinsonismo y neurodegeneración estriatal en la infancia.
- El reconocimiento de patrones en las imágenes de resonancia magnética, pueden guiar la selección de biomarcadores y análisis genéticos en el diagnóstico etiológico de las enfermedades de los ganglios basales en la infancia.
- Los estudios de complementación funcional pueden proveer evidencia concluyente de la patogenicidad de una variante candidata identificada por técnicas de secuenciación masiva del exoma.

PERSPECTIVAS FUTURAS

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

El 52% de la cohorte total del estudio aún se encuentra sin diagnóstico definitivo a la fecha en que se ha realizado la última publicación de esta tesis, el perfeccionamiento de las técnicas de secuenciación actuales y la implementación de otras nuevas podrían contribuir al diagnóstico de estos pacientes:

- 1) La implementación del diagnóstico por secuenciación completa del Genoma:
 - 1.1) Identificaría variantes intrónicas potencialmente causantes de enfermedad (Vaz-Drago, Custódio, and Carmo-Fonseca 2017)
 - 1.2) Detectaría re-arreglos cromosómicos y expansión de repeticiones de trinucleótidos causantes de enfermedades que cursan con lesiones de los ganglios basales en la infancia (Shimojo et al. 2001; Imamura et al. 1994; Schon et al. 2021).
- 2) La incorporación de métodos de transcriptómica, proteómica, metabolómica y lipidómica contribuiría con la interpretación de los resultados de la secuenciación completa del genoma (Stenton and Prokisch 2020; Stenton et al. 2020).
- 3) Los estudios en biopsia muscular se deberían reservar para los casos de sospecha de enfermedad mitocondrial en los que la secuenciación muestre variantes que requieran validación funcional (Witters et al. 2017).

REFERENCIAS

9. REFERENCIAS

- Abdenur, J E, M Sowa, M Simon, M Steenari, J Skaar, S Eftekharian, R Chang, S Ferdinandusse, and J Pitt. 2020. «Medical Nutrition Therapy in Patients with HIBCH and ECHS1 Defects : Clinical and Biochemical Response to Low Valine Diet.» *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 24 (June): 100617. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100617>.
- Achilli, Alessandro, Luisa Iommarini, Anna Olivieri, Maria Pala, Baharak Hooshir Kashani, Pascal Reynier, Chiara La Morgia, et al. 2012. «Rare Primary Mitochondrial DNA Mutations and Probable Synergistic Variants in Leber ' s Hereditary Optic Neuropathy» 7 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042242>.
- Afacan, Onur, Edward Yang, Alexander P. Lin, Eduardo Coello, Melissa L. DiBacco, Phillip L. Pearl, and Simon K. Warfield. 2021. «Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Spectroscopy in Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency.» *Journal of Child Neurology* 36 (13–14): 1162–68. <https://doi.org/10.1177/0883073821991295>.
- Aguilera-Albesa, Sergio, Andrea Poretti, Dagmar Honnef, Meral Aktas, Maria Eugenia Yoldi-Petri, Thierry A.G.M. Huisman, and Martin Häusler. 2012. «T2 Hyperintense Signal of the Central Tegmental Tracts in Children: Disease or Normal Maturational Process?» *Neuroradiology* 54 (8): 863–71. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1006-z>.
- Alfadhel, Majid, Makki Almuntashri, Raafat H Jadah, Fahad A Bashiri, Muhammad Talal, Al Rifai, Hisham Al Shalaan, et al. 2013. «Biotin-Responsive Basal Ganglia Disease Should Be Renamed Biotin-Thiamine-Responsive Basal Ganglia Disease : A Retrospective Review of the Clinical , Radiological and Molecular Findings of 18 New Cases,» 1–8.
- Alves, Cesar A.P.F., Sara R. Teixeira, Juan S. Martin-Saavedra, Fabrício Guimarães Gonçalves, Francesco Lo Russo, Colleen Muraresku, Elizabeth M. McCormick, et al. 2020. «Pediatric Leigh Syndrome: Neuroimaging Features and Genetic Correlations.» *Annals of Neurology* 88 (2): 218–32. <https://doi.org/10.1002/ana.25789>.
- Angural, Arshia, Indu Sharma, Pranav Pandoh, Varun Sharma, Akshi Spolia, Ekta Rai, Vinod Singh, Sushil Razdan, Kamal Kishore Pandita, and Swarkar Sharma. 2019. «A Case Report on a Novel MT-ATP6 Gene Variation in Atypical Mitochondrial Leigh Syndrome Associated with Bilateral Basal Ganglia Calcifications.» *Mitochondrion* 46 (May): 209–13. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.06.005>.
- Armangue, Thaís, Gemma Olivé-Cirera, Eugenia Martínez-Hernandez, Maria Sepulveda, Raquel Ruiz-Garcia, Marta Muñoz-Batista, Helena Ariño, et al. 2020. «Associations of Paediatric Demyelinating and Encephalitic Syndromes with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies: A Multicentre Observational Study.» *The Lancet Neurology* 19 (3): 234–46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30488-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30488-0).

- Austin, Christopher P., Christine M. Cutillo, Lilian P.L. Lau, Anneliene H. Jonker, Ana Rath, Daria Julkowska, David Thomson, et al. 2018. «Future of Rare Diseases Research 2017–2027: An IRDiRC Perspective.» *Clinical and Translational Science* 11 (1): 21–27. <https://doi.org/10.1111/cts.12500>.
- Baide-Mairena, H., P. Gaudó, L. Marti-Sánchez, S. Emperador, A. Sánchez-Montanez, O. Alonso-Luengo, M. Correa, et al. 2019. «Mutations in the Mitochondrial Complex I Assembly Factor NDUFAF6 Cause Isolated Bilateral Striatal Necrosis and Progressive Dystonia in Childhood.» *Molecular Genetics and Metabolism* 126 (3). <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.001>.
- Baker, Eva H., J. L. Sloan, N. S. Hauser, A. L. Gropman, D. R. Adams, C. Toro, I. Manoli, and C. P. Venditti. 2015. «MRI Characteristics of Globus Pallidus Infarcts in Isolated Methylmalonic Acidemia.» *American Journal of Neuroradiology* 36 (1): 194–201. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4087>.
- Balasubramaniam, Shanti, John Christodoulou, and Shamima Rahman. 2019. «Disorders of Riboflavin Metabolism.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42 (4): 608–19. <https://doi.org/10.1002/jimd.12058>.
- Barnerias, Christine, Jean Marie Saudubray, Guy Touati, Pascale De Lonlay, Olivier Dulac, Gerard Ponsot, Cécile Marsac, Michèle Brivet, and Isabelle Desguerre. 2010. «Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Four Neurological Phenotypes with Differing Pathogenesis.» *Developmental Medicine and Child Neurology* 52 (2). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03541.x>.
- Baumgartner, Matthias R., Friederike Hörster, Carlo Dionisi-Vici, Goknur Haliloglu, Daniela Karall, Kimberly A. Chapman, Martina Huemer, et al. 2014. «Proposed Guidelines for the Diagnosis and Management of Methylmalonic and Propionic Acidemia.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (1): 1–36. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>.
- Beaurepaire, Isaure De, David Grévent, Marlène Rio, Isabelle Desguerre, Pascale De Lonlay, Raphaël Levy, Volodia Dangouloff-ros, et al. 2018. «High Predictive Value of Brain MRI Imaging in Primary Mitochondrial Respiratory Chain Deficiency,» 1–6. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105094>.
- Bhat, Maya Dattatraya, P. S. Bindu, Rita Christopher, Chandrajit Prasad, and Abha Verma. 2015. «Novel Imaging Findings in Two Cases of Biotinidase Deficiency-a Treatable Metabolic Disorder.» *Metabolic Brain Disease* 30 (5): 1291–94. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9690-0>.
- Bianciardi, Laura, Valentina Imperatore, Erika Fernandez-Vizarra, Angela Lopomo, Micol Falabella, Simone Furini, Paolo Galluzzi, et al. 2016. «Exome Sequencing Coupled with mRNA Analysis Identifies NDUFAF6 as a Leigh Gene.» *Molecular Genetics and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.09.001>.
- Bonfante, Eliana, Mary Kay Koenig, Rahmat B. Adejumo, Vinu Perinjelil, and Roy F. Riascos. 2016. «The Neuroimaging of Leigh Syndrome: Case Series and Review of the Literature.» *Pediatric Radiology*. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3523-5>.
- Boy, Nikolas, Chris Mühlhausen, Esther M Maier, Jana Heringer, Birgit Assmann, Peter Burgard, Marjorie Dixon, et al. 2017. «Proposed Recommendations for Diagnosing and Managing

- Individuals with Glutaric Aciduria Type I: Second Revision.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 40 (1): 75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>.
- Boyer, M., M. Sowa, I. Di Meo, S. Eftekharian, M. R. Steenari, V. Tiranti, and J. E. Abdenur. 2018. «Response to Medical and a Novel Dietary Treatment in Newborn Screen Identified Patients with Ethylmalonic Encephalopathy.» *Molecular Genetics and Metabolism* 124 (1): 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2018.02.008>.
- Burgin, Harrison James, and Matthew Mckenzie. 2020. «Understanding the Role of OXPHOS Dysfunction in the Pathogenesis of ECHS1 Deficiency» 3: 590–610. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13735>.
- Cáceres-marzal, Cristina. 2006. «Dysfunction in an Infant With Alexander Disease,» 293–96. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.03.010>.
- Carrozzo, Rosalba, Daniela Verrigni, Magnhild Rasmussen, Rene De Coo, Alfred Peter Born, Berit Woldseth, Paolo Prontera, and Mustafa Batbayli. 2015. «Succinate-CoA Ligase Deficiency Due to Mutations in SUCLA2 and SUCLG1 : Phenotype and Genotype Correlations in 71 Patients.» <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9894-9>.
- Cauter, Sofie Van, Mariasavina Severino, Rosamaria Ammendola, Brecht Van Berkel, Hrvoje Vavro, Luc van den Hauwe, and Zoran Rumboldt. 2020. «Bilateral Lesions of the Basal Ganglia and Thalami (Central Grey Matter)-Pictorial Review.» *Neuroradiology*, August, 1–41. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02511-y>.
- Cavanagh, J. B., and B. N. Harding. 1994. «Pathogenic Factors Underlying the Lesions in Leigh's Disease: Tissue Responses to Cellular Energy Deprivation and Their Clinico-Pathological Consequences.» *Brain* 117 (6): 1357–76. <https://doi.org/10.1093/brain/117.6.1357>.
- Chung, Sheng-Horng, Shyr-Chyr Chen, Wen-Jone Chen, and Chien-Chang Lee. 2005. «Symmetric Basal Ganglia Calcification in a 9-Year-Old Child with MELAS.» *Neurology* 65 (9): E19. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000184112.34211.d1>.
- ClinicalTrials.gov. n.d. «Long-Term Safety and Efficacy Evaluation of EPI-743 in Children With Leigh Syndrome.» Accessed May 13, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352896?term=EPI&draw=2&rank=5>.
- Commission, European, and Directorate-General for Research and Innovation. 2017. *Rare Diseases : A Major Unmet Medical Need*. Publications Office. <https://doi.org/doi/10.2777/76751>.
- Commission, European, Directorate-General for Research and Innovation, and B Grauman. 2016. *Rare Diseases : How Europe Is Meeting the Challenges*. Publications Office. <https://doi.org/doi/10.2777/560660>.
- Crow, Yanick J., and Nicolas Manel. 2015. «Aicardi-Goutières Syndrome and the Type I Interferonopathies.» *Nature Reviews Immunology* 15 (7): 429–40. <https://doi.org/10.1038/nri3850>.
- Crow, Yanick J., Jayakara Shetty, and John H. Livingston. 2020. «Treatments in Aicardi–Goutières Syndrome.» *Developmental Medicine and Child Neurology* 62 (1): 42–47. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14268>.

- Curiel, Julian, Guillermo Rodríguez Bey, Asako Takanohashi, Marianna Bugiani, Xiaoqin Fu, Nicole I. Wolf, Bruce Nmezi, et al. 2017. «TUBB4A Mutations Result in Specific Neuronal and Oligodendrocytic Defects That Closely Match Clinically Distinct Phenotypes.» *Human Molecular Genetics* 26 (22): 4506–18. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx338>.
- Czlonkowska, Anna, Tomasz Litwin, and Petr Dusek. 2019. «Nature Reviews Disease Primers Article : Wilson Disease.» *Nat Rev Dis Primers* 4 (1): 1–44. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>. Nature.
- Danti, Federica Rachele, Serena Galosi, Marta Romani, Martino Montomoli, Keren J Carss, F Lucy Raymond, Elena Parrini, et al. 2017. «GNAO1 Encephalopathy Broadening the Phenotype and Evaluating Treatment and Outcome.» <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000000143>.
- Desbats, Maria Andrea, Giada Lunardi, Mara Doimo, Eva Trevisson, and Leonardo Salviati. 2015. «Genetic Bases and Clinical Manifestations of Coenzyme Q10 (CoQ10) Deficiency.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38 (1): 145–56. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9749-9>.
- Dillon, Oliver James, Sebastian Lunke, Zornitza Stark, Alison Yeung, Natalie Thorne, Melbourne Genomics, Health Alliance, Clara Gaff, and Susan M White. 2018. «Exome Sequencing Has Higher Diagnostic Yield Compared to Simulated Disease-Specific Panels in Children with Suspected Monogenic Disorders.» *European Journal of Human Genetics*, 644–51. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0099-1>.
- Dionisi-Vici, Carlo, Daria Diodato, Giuliano Torre, Stefano Picca, Rosanna Pariate, Sergio Giuseppe Picardo, Ivano Di Meo, et al. 2016. «Liver Transplant in Ethylmalonic Encephalopathy: A New Treatment for an Otherwise Fatal Disease.» *Brain* 139 (4): 1045–51. <https://doi.org/10.1093/brain/aww013>.
- Distelmaier, Felix, Tobias B. Haack, Saskia B. Wortmann, Johannes A. Mayr, and Holger Prokisch. 2017. «Treatable Mitochondrial Diseases: Cofactor Metabolism and Beyond.» *Brain* 140 (2): e11. <https://doi.org/10.1093/brain/aww303>.
- Dongen, Sanne van, Ruth M Brown, Garry K Brown, David R Thorburn, and Avihu Boneh. 2015. «Thiamine-Responsive and Non-Responsive Patients with PDHC-E1 Deficiency: A Retrospective Assessment.» In *JIMD Reports, Volume 15*, edited by Johannes Zschocke, K Michael Gibson, Garry Brown, Eva Morava, and Verena Peters, 13–27. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/8904_2014_293.
- Donkelaar, Hans J. ten. 2020. *Clinical Neuroanatomy. Clinical Neuroanatomy*. 2nd ed. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-41878-6>.
- Donkelaar, Hans J. ten, David Kachlik, and R. Shane Tubbs. 2018. *An Illustrated Terminologia Neuroanatomica. An Illustrated Terminologia Neuroanatomica*. 1st ed. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-64789-0>.
- Donkelaar, Hans J. ten, Martin Lammens, and Akira Hori. 2014. *Clinical Neuroembryology. Clinical Neuroembryology*. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54687-7>.

- Donkelaar, Hans J Ten, Jonas Broman, Paul E Neumann, Luis Puelles, Alessandro Riva, R Shane Tubbs, and David Kachlik. 2017. «Towards a Terminologia Neuroanatomica.» *Clinical Anatomy* 30 (2): 145–55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ca.22809>.
- Dracopoulos, Aphrodite, Elysa Widjaja, Charles Raybaud, Carol A. Westall, and O. Carter Snead. 2010. «Vigabatrin-Associated Reversible MRI Signal Changes in Patients with Infantile Spasms.» *Epilepsia* 51 (7): 1297–1304. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02564.x>.
- Dusek, Petr, Lukasz Smolinski, Barbara Redzia-Ogrodnik, Marek Golebiowski, Marta Skowronska, Aurelia Poujois, Chloe Laurencin, Iwona Jastrzebska-Kurkowska, Tomasz Litwin, and Anna Członkowska. 2020. «Semiquantitative Scale for Assessing Brain MRI Abnormalities in Wilson Disease: A Validation Study.» *Movement Disorders* 35 (6): 994–1001. <https://doi.org/10.1002/mds.28018>.
- e Vairo, Filippo Pinto, Bruna Cristine Chwal, Silvana Perini, Maria Angélica Pires Ferreira, Ana Carolina de Freitas Lopes, and Jonas Alex Morales Saute. 2019. «A Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Diagnosis and Treatment of Menkes Disease.» *Molecular Genetics and Metabolism* 126 (1): 6–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.005>.
- Ebrahimi-Fakhari, Darius, Clara Van Karnebeek, and Alexander Münchau. 2019. «Movement Disorders in Treatable Inborn Errors of Metabolism.» *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.27568>.
- El-Hattab, Ayman W., Adekunle M. Adesina, Jeremy Jones, and Fernando Scaglia. 2015. «MELAS Syndrome: Clinical Manifestations, Pathogenesis, and Treatment Options.» *Molecular Genetics and Metabolism* 116 (1–2): 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>.
- El-Hattab, Ayman W., Hongzheng Dai, Mohammed Almannai, Julia Wang, Eissa A. Faqeih, Ali Al Asmari, Mohammed A.M. Saleh, et al. 2017. «Molecular and Clinical Spectra of FBXL4 Deficiency.» *Human Mutation* 38 (12): 1649–59. <https://doi.org/10.1002/humu.23341>.
- Fahn, Stanley. 2011. «Classification of Movement Disorders.» *Movement Disorders* 26 (6): 947–57. <https://doi.org/10.1002/mds.23759>.
- Feng, Huijie, Benita Sjögren, Behirda Karaj, Vincent Shaw, Aysegul Gezer, and Richard R. Neubig. 2017. «Movement Disorder in GNAO1 Encephalopathy Associated with Gain-of-Function Mutations.» *Neurology* 89 (8): 762–70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004262>.
- Ferenci, Peter, Karel Caca, Georgios Loudianos, Georgina Mieli-Vergani, Stuart Tanner, Irmin Sternlieb, Michael Schilsky, Diane Cox, and Frieder Berr. 2003. «Diagnosis and Phenotypic Classification of Wilson Disease.» *Liver International* 23 (3): 139–42. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x>.
- Ferreira, Carlos R., Shamima Rahman, Markus Keller, and Johannes Zschocke. 2021. «An International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD).» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 44 (1): 164–77. <https://doi.org/10.1002/jimd.12348>.
- Finsterer, Josef, and Elmano Henrique Torres De Carvalho. 2017. «Cerebral Manifestations of Mitochondrial Disorders.» *Canadian Journal of Neurological Sciences* 44 (6): 654–63. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.211>.

- Finsterer, Josef, and Sinda Zarrouk-Mahjoub. 2018. «Cerebral Imaging in Paediatric Mitochondrial Disorders.» *Neuroradiology Journal* 31 (6): 596–608. <https://doi.org/10.1177/1971400918786054>.
- Forny, Patrick, Friederike Hörster, Diana Ballhausen, Anupam Chakrapani, Kimberly A. Chapman, Carlo Dionisi-Vici, Marjorie Dixon, et al. 2021. «Guidelines for the Diagnosis and Management of Methylmalonic Acidaemia and Propionic Acidaemia: First Revision.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 44 (3): 566–92. <https://doi.org/10.1002/jimd.12370>.
- French, Courtney E, Isabelle Delon, Helen Dolling, Alba Sanchis Juan, Olga Shamardina, Karyn Mégy, Stephen Abbs, et al. 2019. «Whole Genome Sequencing Reveals That Genetic Conditions Are Frequent in Intensively Ill Children,» 627–36. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05552-x>.
- Funalot, Benoît, Pascal Reynier, Alain Vighetto, Danièle Ranoux, Jean Paul Bonnefont, Catherine Godinot, Yves Malthièry, and Jean Louis Mas. 2002. «Leigh-like Encephalopathy Complicating Leber's Hereditary Optic Neuropathy.» *Annals of Neurology* 52 (3): 374–77. <https://doi.org/10.1002/ana.10299>.
- Ganetzky, Rebecca D., Claudia Stendel, Elizabeth M. McCormick, Zarazuela Zolkipli-Cunningham, Amy C. Goldstein, Thomas Klopstock, and Marni J. Falk. 2019. «MT-ATP6 Mitochondrial Disease Variants: Phenotypic and Biochemical Features Analysis in 218 Published Cases and Cohort of 14 New Cases.» *Human Mutation*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/humu.23723>.
- Garbade, Sven F., Cheryl R. Greenberg, Mübeccel Demirkol, Gülden Gökçay, Antonia Ribes, Jaume Campistol, Alberto B. Burlina, Peter Burgard, and Stefan Kölker. 2014. «Unravelling the Complex MRI Pattern in Glutaric Aciduria Type I Using Statistical Models—a Cohort Study in 180 Patients.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 37 (5): 763–73. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9676-9>.
- Gorman, Gráinne S., Patrick F. Chinnery, Salvatore DiMauro, Michio Hirano, Yasutoshi Koga, Robert McFarland, Anu Suomalainen, David R. Thorburn, Massimo Zeviani, and Douglass M. Turnbull. 2016. «Mitochondrial Diseases.» *Nature Reviews Disease Primers* 2: 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>.
- Gueguen, Naig, Julie Piarroux, Emmanuelle Sarzi, Mehdi Benkirane, Gael Manes, Cécile Delettre, Pascal Amedro, et al. 2021. «Optic Neuropathy Linked to ACAD9 Pathogenic Variants: A Potentially Riboflavin-Responsive Disorder?» *Mitochondrion* 59 (July): 169–74. <https://doi.org/10.1016/J.MITO.2021.05.002>.
- Haack, Tobias B., Birgit Haberberger, Eva Maria Frisch, Thomas Wieland, Arcangela Iuso, Matteo Gorza, Valentina Strecker, et al. 2012. «Molecular Diagnosis in Mitochondrial Complex I Deficiency Using Exome Sequencing.» *Journal of Medical Genetics* 49 (4): 277–83. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100846>.
- Hayflick, Susan J, Manju A Kurian, and Penelope Hogarth. 2018. «Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation.» *Handbook of Clinical Neurology* 147: 293–305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1>.

- Head, Rosemary A., Ruth M. Brown, Zarazuela Zolkipli, Raveen Shahdadpuri, Mary D. King, Peter T. Clayton, and Garry K. Brown. 2005. «Clinical and Genetic Spectrum of Pyruvate Dehydrogenase Deficiency: Dihydrolipoamide Acetyltransferase (E2) Deficiency.» *Annals of Neurology* 58 (2): 234–41. <https://doi.org/10.1002/ana.20550>.
- Heimer, Gali, Juha M. Kerätär, Lisa G. Riley, Shanti Balasubramaniam, Eran Eyal, Laura P. Pietikäinen, J. Kalervo Hiltunen, et al. 2016. «MECR Mutations Cause Childhood-Onset Dystonia and Optic Atrophy, a Mitochondrial Fatty Acid Synthesis Disorder.» *American Journal of Human Genetics* 99 (6): 1229–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.09.021>.
- Herbers, Elena, Nina J Kekäläinen, Anu Hangas, Jaakko L Pohjoismäki, and Steffi Goffart. 2019. «Tissue Specific Differences in Mitochondrial DNA Maintenance and Expression.» *Mitochondrion* 44 (January): 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.01.004>.
- Hirano, Michio, Valentina Emmanuele, and Catarina M. Quinzii. 2018. «Emerging Therapies for Mitochondrial Diseases.» *Essays in Biochemistry* 62 (3): 467–81. <https://doi.org/10.1042/EBC20170114>.
- Ho, V. B., H. S. Chuang, M. J. Rovira, and B. Koo. 1995. «Juvenile Huntington Disease: CT and MR Features.» *American Journal of Neuroradiology* 16 (7): 1405–12.
- Hol, Elly M, and Milos Pekny. 2015. «ScienceDirect Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) and the Astrocyte Intermediate Filament System in Diseases of the Central Nervous System.» *Current Opinion in Cell Biology* 32: 121–30. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.02.004>.
- Howell, Katherine B, Jacinta M McMahan, Gemma L Carvill, Dimira Tambunan, Mark T Mackay, Victoria Rodriguez-Casero, Richard Webster, et al. 2015. «SCN2A Encephalopathy: A Major Cause of Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures.» *Neurology* 85 (11): 958–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001926>.
- Hoytema van Konijnenburg, Eva M.M., Saskia B. Wortmann, Marina J. Koelewijn, Laura A. Tseng, Roderick Houben, Sylvia Stöckler-Ipsiroglu, Carlos R. Ferreira, and Clara D.M. van Karnebeek. 2021. «Treatable Inherited Metabolic Disorders Causing Intellectual Disability: 2021 Review and Digital App.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01727-2>.
- Hussain, Shaun A., Jackie Tsao, Menglu Li, Madeline D. Schwarz, Raymond Zhou, Joyce Y. Wu, Noriko Salamon, and Raman Sankar. 2017. «Risk of Vigabatrin-Associated Brain Abnormalities on MRI in the Treatment of Infantile Spasms Is Dose-Dependent.» *Epilepsia* 58 (4): 674–82. <https://doi.org/10.1111/epi.13712>.
- Illsinger, Sabine, G. Christoph Korenke, Sylvia Boesch, Michael Nocker, Daniela Karall, Jean M. Nuoffer, Lucia Laugwitz, et al. 2020. «Paroxysmal and Non-Paroxysmal Dystonia in 3 Patients with Biallelic ECHS1 Variants: Expanding the Neurological Spectrum and Therapeutic Approaches.» *European Journal of Medical Genetics* 63 (11). <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104046>.
- Imamura, A, R Ito, S Tanaka, O Fukutomi, N Shimosawa, M Nishimura, Y Suzuki, N Kondo, M Yamada, and T Orii. 1994. «High-Intensity Proton and T2-Weighted MRI Signals in the Globus

- Pallidus in Juvenile-Type of Dentatorubral and Pallidoluysian Atrophy.» *Neuropediatrics* 25 (5): 234–37. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1073027>.
- Jankovic, Joseph, Mark Hallett †d 1943-, Michael S Okun, Cynthia Comella, Stanley Fahn, Jennifer G Goldman, and Stanley Fahn †d 1933-. 2021. *Principles and Practice of Movement Disorders / Joseph Jankovic, Mark Hallett, Michael S. Okun, Cynthia Comella, Stanley Fahn; with Contributions by Jennifer G. Goldman*. Third edit. London: Elsevier.
- Jay, Allison M., Robert L. Conway, Gerald L. Feldman, Fatimah Nahhas, Linda Spencer, and Barry Wolf. 2015. «Outcomes of Individuals with Profound and Partial Biotinidase Deficiency Ascertained by Newborn Screening in Michigan over 25 Years.» *Genetics in Medicine* 17 (3): 205–9. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.104>.
- Jeon, Sang Beom, Chang Hwan Sohn, Dong Woo Seo, Bum Jin Oh, Kyoung Soo Lim, Dong Wha Kang, and Won Young Kim. 2018. «Acute Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging and Delayed Neurological Sequelae in Carbon Monoxide Poisoning.» *JAMA Neurology* 75 (4): 436–43. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4618>.
- Kandel, Eric, James Schwartz, Department of Biochemistry and Molecular Biophysics Thomas Jessell, Steven Siegelbaum, and A J Hudspeth. 2012. *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. Blacklick, UNITED STATES: McGraw-Hill Publishing. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/uab/detail.action?docID=4959346>.
- Khaikin, Yannay, Sarah Sidky, Jose Abdenur, Arnaud Anastasi, Diana Ballhausen, Sabrina Buoni, Alicia Chan, et al. 2018. «Treatment Outcome of Twenty-Two Patients with Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency: An International Retrospective Cohort Study.» *European Journal of Paediatric Neurology* 22 (3): 369–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.02.007>.
- Kimonis, Virginia, Rehab Al Dubaisi, Andrew E. MacLean, Kathy Hall, Lan Weiss, Alexander E. Stover, Philip H. Schwartz, et al. 2020. «NUBPL Mitochondrial Disease: New Patients and Review of the Genetic and Clinical Spectrum.» *Journal of Medical Genetics*. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-106846>.
- Kitai, Yukihiro, Satori Hirai, Naomi Okuyama, Mika Hirotsune, Satoshi Mizutani, Kaeko Ogura, Kayo Ohmura, Akihisa Okumura, and Hiroshi Arai. 2020. «Diagnosis of Bilirubin Encephalopathy in Preterm Infants with Dyskinetic Cerebral Palsy.» *Neonatology* 117 (1): 73–79. <https://doi.org/10.1159/000502777>.
- Klopstock, T., G. Metz, P. Yu-Wai-Man, B. Büchner, C. Gallenmüller, M. Bailie, N. Nwali, et al. 2013. «Persistence of the Treatment Effect of Idebenone in Leber’s Hereditary Optic Neuropathy.» *Brain* 136 (2). <https://doi.org/10.1093/brain/aws279>.
- Klopstock, Thomas, Maria L. Escolar, Randall D. Marshall, Belen Perez-Dueñas, Sarah Tuller, Aleksandar Videnovic, and Feriandas Greblikas. 2019. «The FOsmetpantotate Replacement Therapy (FORT) Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pivotal Trial: Study Design and Development Methodology of a Novel Primary Efficacy Outcome in Patients with Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration.» *Clinical Trials* 16 (4): 410–18. <https://doi.org/10.1177/1740774519845673>.

- Klopstock, Thomas, Claudia Priglinger, Ali Yilmaz, Cornelia Kornblum, Felix Distelmaier, and Holger Prokisch. 2021. «Mitochondrial Disorders.» *Deutsches Arzteblatt International* 118 (44): 741–48. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0251>.
- Knaap, Marjo S Van Der, Sakkubai Naidu, Steven N Breiter, Susan Blaser, Hans Stroink, Stephan Springer, Jacobus C Begeer, et al. 2001. «Alexander Disease: Diagnosis with MR Imaging.» *AJNR Am J Neuroradiol*. Vol. 22.
- Kohda, Masakazu, Yoshimi Tokuzawa, Yoshihito Kishita, Hiromi Nyuzuki, Yohsuke Moriyama, Yosuke Mizuno, Tomoko Hirata, et al. 2016. «A Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies.» *PLoS Genetics* 12 (1): 1–31. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005679>.
- Kranendijk, Martijn, Eduard A. Struys, Gajja S. Salomons, Marjo S. Van Der Knaap, and Cornelis Jakobs. 2012. «Progress in Understanding 2-Hydroxyglutaric Acidurias.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35 (4): 571–87. <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9462-5>.
- Kruer, Michael C., N. Boddaert, A. Schneider, H. Houlden, K. P. Bhatia, A. Gregory, J. C. Anderson, W. D. Rooney, P. Hogarth, and S. J. Hayflick. 2012. «Neuroimaging Features of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation.» *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2677>.
- Lagarde, Julien, Emmanuel Roze, Emmanuelle Apartis, Deepa Pothalil, Frédéric Sedel, Philippe Couvert, Marie Vidailhet, and Bertrand Degos. 2012. «Myoclonus and Dystonia in Cerebrotendinous Xanthomatosis.» *Movement Disorders* 27 (14): 1805–10. <https://doi.org/10.1002/mds.25206>.
- Lake, Nicole J., Matthew J. Bird, Pirjo Isohanni, and Anders Paetau. 2015. «Leigh Syndrome: Neuropathology and Pathogenesis.» *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 74 (6): 482–92. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000195>.
- Lake, Nicole J., Alison G. Compton, Shamima Rahman, and David R. Thorburn. 2016. «Leigh Syndrome: One Disorder, More than 75 Monogenic Causes.» *Annals of Neurology* 79 (2): 190–203. <https://doi.org/10.1002/ana.24551>.
- Lal, Dennis, Kerstin Becker, Susanne Motameny, Janine Altmüller, Holger Thiele, Peter Nürnberg, Uwe Ahting, Boris Rolinski, Bernd A. Neubauer, and Andreas Hahn. 2013. «Homozygous Missense Mutation of NDUFV1 as the Cause of Infantile Bilateral Striatal Necrosis.» *Neurogenetics* 14 (1): 85–87. <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0355-z>.
- Lal, Dennis, Kerstin Becker, Susanne Motameny, and Andreas Hahn. 2013. «Homozygous Missense Mutation of NDUFV1 as the Cause of Infantile Bilateral Striatal Necrosis,» 85–87. <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0355-z>.
- Lanciego, José L, Natasha Luquin, and José A Obeso. 2012. «Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia.» *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2 (12): a009621–a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>.

- Lebre, A. S., M. Rio, L. Faivre d'Arcier, D. Vernerey, P. Landrieu, A. Slama, C. Jardel, et al. 2011. «A Common Pattern of Brain MRI Imaging in Mitochondrial Diseases with Complex I Deficiency.» *Journal of Medical Genetics* 48 (1): 16–23. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.079624>.
- Lee, Jin Sook, Taekyeong Yoo, Moses Lee, Youngha Lee, Eunyoung Jeon, Soo Yeon Kim, Byung Chan Lim, Ki Joong Kim, Murim Choi, and Jong Hee Chae. 2020. «Genetic Heterogeneity in Leigh Syndrome: Highlighting Treatable and Novel Genetic Causes.» *Clinical Genetics* 97 (4): 586–94. <https://doi.org/10.1111/cge.13713>.
- Legati, Andrea, Aurelio Reyes, Alessia Nasca, Federica Invernizzi, Eleonora Lamantea, Valeria Tiranti, Barbara Garavaglia, et al. 2016. «New Genes and Pathomechanisms in Mitochondrial Disorders Unraveled by NGS Technologies.» *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* 1857 (8): 1326–35. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.02.022>.
- Leigh, Denis. 1951. «Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy in an Infant.» *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 14 (3): 216–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.14.3.216>.
- Lemmon, Monica E, Bennett Lavenstein, Carolyn D Applegate, Ada Hamosh, Aylin Tekes, and Harvey S Singer. 2013. «CLINICAL VIGNETTES A Novel Presentation of DYT 16 : Acute Onset in Infancy and Association With MRI Abnormalities» 28 (14): 1937–38. <https://doi.org/10.1002/mds.25703>.
- Livingston, John H., and Yanick J. Crow. 2016. «Neurologic Phenotypes Associated with Mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR1, and IFIH1: Aicardi-Goutières Syndrome and Beyond.» *Neuropediatrics* 47 (6): 355–60. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592307>.
- Livingston, John H., Jean Pierre Lin, Russell C. Dale, Deepak Gill, Paul Brogan, Arnold Munnich, Manju A. Kurian, et al. 2014. «A Type I Interferon Signature Identifies Bilateral Striatal Necrosis Due to Mutations in ADAR1.» *Journal of Medical Genetics* 51 (2): 76–82. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102038>.
- Livingston, John H., Stavros Stivaros, Marjo S. Van Der Knaap, and Yanick J. Crow. 2013. «Recognizable Phenotypes Associated with Intracranial Calcification.» *Developmental Medicine and Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04437.x>.
- Livingston, John H., Stavros Stivaros, Dan Warren, and Yanick J. Crow. 2014. «Intracranial Calcification in Childhood: A Review of Aetiologies and Recognizable Phenotypes.» *Developmental Medicine and Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12359>.
- López, Luis Carlos, Markus Schuelke, Catarina M. Quinzii, Tomotake Kanki, Richard J.T. Rodenburg, Ali Naini, Salvatore DiMauro, and Michio Hirano. 2006. «Leigh Syndrome with Nephropathy and CoQ10 Deficiency Due to Decaprenyl Diphosphate Synthase Subunit 2 (PDSS2) Mutations.» *American Journal of Human Genetics* 79 (6): 1125–29. <https://doi.org/10.1086/510023>.
- Maas, Roelje R., Katarzyna Iwanicka-Pronicka, Sema Kalkan Ucar, Bader Alhaddad, Moeenaldeen AlSayed, Mohammed A. Al-Owain, Hamad I. Al-Zaidan, et al. 2017. «Progressive Deafness–Dystonia Due to SERAC1 Mutations: A Study of 67 Cases.» *Annals of Neurology* 82 (6): 1004–15. <https://doi.org/10.1002/ana.25110>.

- Madeo, Annalisa, Maja Di Rocco, Anaïs Brassier, Nadia Bahi-Buisson, Pascale De Lonlay, and Irène Ceballos-Picot. 2019. «Clinical, Biochemical and Genetic Characteristics of a Cohort of 101 French and Italian Patients with HPRT Deficiency.» *Molecular Genetics and Metabolism* 127 (2): 147–57. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.06.001>.
- Maldergem, Lionel Van, Frans Trijbels, Salvatore DiMauro, Pavel J. Sindelar, Olimpia Musumeci, Antoon Janssen, Xavier Delberghe, Jean Jacques Martin, and Yves Gillerot. 2002. «Coenzyme Q-Responsive Leigh's Encephalopathy in Two Sisters.» *Annals of Neurology* 52 (6): 750–54. <https://doi.org/10.1002/ana.10371>.
- Maller, A I, L L Hankins, J W Yeakley, and I J Butler. 1998. «Rolandic Type Cerebral Palsy in Children as a Pattern of Hypoxic-Ischemic Injury in the Full-Term Neonate.» *Journal of Child Neurology* 13 (7): 313–21. <https://doi.org/10.1177/088307389801300702>.
- Maller, Vijetha Vinod, Girish Bathla, Toshio Moritani, and Kathleen J. Helton. 2017. «Imaging in Viral Infections of the Central Nervous System: Can Images Speak for an Acutely Ill Brain?» *Emergency Radiology* 24 (3): 287–300. <https://doi.org/10.1007/s10140-016-1463-5>.
- Manara, R., L. D'Agata, M. C. Rocco, R. Cusmai, E. Freri, L. Pinelli, F. Darra, et al. 2017. «Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 1.» *American Journal of Neuroradiology* 38 (10): 1850–57. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5186>.
- Marchand, Felix, Caroline Moreau, Gregory Kuchcinski, Vincent Huin, Luc Defebvre, and David Devos. 2022. «Conservative Iron Chelation for Neuroferritinopathy.» *Movement Disorders* 37 (9): 1948–52. <https://doi.org/10.1002/mds.29145>.
- Markham, Anthony. 2017. «Cerliponase Alfa: First Global Approval.» *Drugs* 77 (11): 1247–49. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0771-8>.
- Marti-Sanchez, L, J D Ortigoza-Escobar, A Darling, M Villaronga, H Baide, M Molero-Luis, M Batllori, et al. 2018. «Hypermanganesemia Due to Mutations in SLC39A14: Further Insights into Mn Deposition in the Central Nervous System.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 13 (1): 28. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0758-x>.
- Marti-Sanchez, L, H Baide-Mairena, A Marcé-Grau, R Pons, A Skouma, E López-Laso, M Sigatullina, et al. 2020. «Delineating the Neurological Phenotype in Children with Defects in the *ECHS1* or *HIBCH* Gene.» *Journal of Inherited Metabolic Disease*, July, jimd.12288. <https://doi.org/10.1002/jimd.12288>.
- Martinelli, Diego, Michela Catteruccia, Fiorella Piemonte, Anna Pastore, Giulia Tozzi, Carlo Dionisi-Vici, Giuseppe Pontrelli, et al. 2012. «EPI-743 Reverses the Progression of the Pediatric Mitochondrial Disease-Genetically Defined Leigh Syndrome.» *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (3): 383–88. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.007>.
- Martinez-Biarge, M, J Diez-Sebastian, O Kapellou, D Gindner, J M Allsop, M A Rutherford, and F M Cowan. 2011. «Predicting Motor Outcome and Death in Term Hypoxic-Ischemic Encephalopathy.» *Neurology* ®. Vol. 76. www.neurology.org.

- Masingue, Marion, Isaac Adanyeguh, Yann Nadjar, Frédéric Sedel, Damien Galanaud, and Fanny Mochel. 2017. «Evolution of Structural Neuroimaging Biomarkers in a Series of Adult Patients with Niemann-Pick Type C under Treatment.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0579-3>.
- Masnada, Silvia, Anna Pichiecchio, Manuela Formica, Filippo Arrigoni, Paola Borrelli, Patrizia Accorsi, Paolo Bonanni, et al. 2021. «Basal Ganglia Dymorphism in Patients With Aicardi Syndrome.» *Neurology* 96 (9): e1319–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011237>.
- McNeill, A, S J Hayflick, and J F Schenk. 2008. «T2 * and FSE MRI Distinguishes Four Subtypes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation.»
- Meng, Linyan, Mohan Pammi, Anirudh Saronwala, Pilar Magoulas, Andrew Ray Ghazi, Francesco Vetrini, Jing Zhang, et al. 2017. «Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management.» *JAMA Pediatrics* 171 (12): 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3438>.
- MH, Martikainen, Y Ng, Gorman GS, and et al. 2016. «Clinical, Genetic, and Radiological Features of Extrapyrimalidal Movement Disorders in Mitochondrial Disease.» *JAMA Neurology* 73 (6): 668–74. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0355>.
- Mohammad, Shekeeb S., Hannah Jones, Martin Hong, Margherita Nosadini, Cynthia Sharpe, Sekhar C. Pillai, Fabienne Brilot, and Russell C. Dale. 2016. «Symptomatic Treatment of Children with Anti-NMDAR Encephalitis.» *Developmental Medicine and Child Neurology* 58 (4): 376–84. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12882>.
- Mohammad, Shekeeb S, Rajeshwar Reddy Angiti, Andrew Biggin, Hugo Morales-Briceño, Robert Goetti, Belen Perez-Dueñas, Allison Gregory, et al. 2020. «Magnetic Resonance Imaging Pattern Recognition in Childhood Bilateral Basal Ganglia Disorders.» *Brain Communications* 2 (2): 1–23. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa178>.
- Montaut, Solveig, Christine Tranchant, Nathalie Drouot, Gabrielle Rudolf, Claire Guissart, Julien Tarabeux, Tristan Stemmelen, et al. 2018. «Assessment of a Targeted Gene Panel for Identification of Genes Associated with Movement Disorders.» *JAMA Neurology* 75 (10): 1234–45. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1478>.
- Morava, E., L. Van Den Heuvel, F. Hol, M. C. De Vries, M. Hogeveen, R. J. Rodenburg, and J. A M Smeitink. 2006. «Mitochondrial Disease Criteria: Diagnostic Applications in Children.» *Neurology* 67 (10): 1823–26. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000244435.27645.54>.
- Morava, Eva, and Garry K. Brown. 2015. «Next Generation Mitochondrial Disease: Change in Diagnostics with Eyes on Therapy.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38 (3): 387–88. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9852-6>.
- Mordaunt, Dylan A., Alexandra Jolley, Shanti Balasubramaniam, David R. Thorburn, Hayley S. Mountford, Alison G. Compton, Jillian Nicholl, et al. 2015. «Phenotypic Variation of TTC19-Deficient Mitochondrial Complex III Deficiency: A Case Report and Literature Review.» *American Journal of Medical Genetics, Part A* 167 (6): 1330–36. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36968>.

- Mori, Roberta De, Mariasavina Severino, Maria Margherita Mancardi, Danila Anello, Silvia Tardivo, Tommaso Biagini, Valeria Capra, et al. 2019. «Agenesis of the Putamen and Globus Pallidus Caused by Recessive Mutations in the Homeobox Gene GSX2.» *Brain* 142 (10): 2965–78. <https://doi.org/10.1093/brain/awz247>.
- Mukhtiar, Khairunnisa, Shahnaz Ibrahim, Karin Tuschl, and Phillipa Mills. 2016. «Hypermanganesemia with Dystonia, Polycythemia and Cirrhosis (HMDPC) Due to Mutation in the SLC30A10 Gene.» *Brain and Development* 38 (9): 862–65. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.04.005>.
- Muntean, Brian S., Ikuo Masuho, Maria Dao, Laurie P. Sutton, Stefano Zucca, Hideki Iwamoto, Dipak N. Patil, et al. 2021. «Gao Is a Major Determinant of CAMP Signaling in the Pathophysiology of Movement Disorders.» *Cell Reports* 34 (5): 108718. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108718>.
- Murayama, Kei, Masaru Shimura, Zhimei Liu, Yasushi Okazaki, and Akira Ohtake. 2019. «Recent Topics: The Diagnosis, Molecular Genesis, and Treatment of Mitochondrial Diseases.» *Journal of Human Genetics*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0528-6>.
- Naumchik, Brianna M., Ashish Gupta, Heather Flanagan-Steet, Richard A. Steet, Sara S. Cathey, Paul J. Orchard, and Troy C. Lund. 2020. «The Role of Hematopoietic Cell Transplant in the Glycoprotein Diseases.» *Cells* 9 (6): 1–14. <https://doi.org/10.3390/cells9061411>.
- Ng, Yi Shiau, Laurence A. Bindoff, Gráinne S. Gorman, Rita Horvath, Thomas Klopstock, Michelangelo Mancuso, Mika H. Martikainen, et al. 2019. «Consensus-Based Statements for the Management of Mitochondrial Stroke-like Episodes.» *Wellcome Open Research* 4: 1–13. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15599.1>.
- Nicoli, Elena Raluca, Ida Annunziata, Alessandra d’Azzo, Frances M. Platt, Cynthia J. Tifft, and Karolina M. Stepien. 2021. «GM1 Gangliosidosis—A Mini-Review.» *Frontiers in Genetics* 12 (September): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.734878>.
- Nizon, Mathilde, Chris Ottolenghi, Vassili Valayannopoulos, Jean Baptiste Arnoux, Valérie Barbier, Florence Habarou, Isabelle Desguerre, et al. 2013. «Long-Term Neurological Outcome of a Cohort of 80 Patients with Classical Organic Acidurias.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-148>.
- Nurk, Sergey, Sergey Koren, Arang Rhie, Mikko Rautiainen, Andrey V Bzikadze, Alla Mikheenko, Mitchell R Vollger, et al. 2022. «The Complete Sequence of a Human Genome.» *Science* 376 (6588): 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>.
- Obeso, Jose A., Maria C. Rodriguez-Oroz, Maria Stamelou, Kailash P. Bhatia, and David J. Burn. 2014. «The Expanding Universe of Disorders of the Basal Ganglia.» *The Lancet* 384 (9942): 523–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62418-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62418-6).
- Ogawa, Erika, Takuya Fushimi, Minako Ogawa-Tominaga, Masaru Shimura, Makiko Tajika, Keiko Ichimoto, Ayako Matsunaga, et al. 2020. «Mortality of Japanese Patients with Leigh Syndrome: Effects of Age at Onset and Genetic Diagnosis.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 43 (4): 819–26. <https://doi.org/10.1002/jimd.12218>.

- Ogawa, Erika, Masaru Shimura, Takuya Fushimi, Makiko Tajika, Keiko Ichimoto, Ayako Matsunaga, Tomoko Tsuruoka, et al. 2017. «Clinical Validity of Biochemical and Molecular Analysis in Diagnosing Leigh Syndrome: A Study of 106 Japanese Patients.» *J Inherit Metab Dis* 40: 685–93. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0042-6>.
- Okazaki, Shin, Maki Ohsawa, Ichiro Kuki, Hisashi Kawawaki, Takeshi Koriyama, Shingou Ri, Hiroyuki Ichiba, et al. 2008. «Aristaless-Related Homeobox Gene Disruption Leads to Abnormal Distribution of GABAergic Interneurons in Human Neocortex: Evidence Based on a Case of X-Linked Lissencephaly with Abnormal Genitalia (XLAG).» *Acta Neuropathologica* 116 (4): 453. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0382-2>.
- Okereafor, Akudo, Joanna Allsop, Serena J Counsell, Julie Fitzpatrick, Denis Azzopardi, Mary A Rutherford, and Frances M Cowan. 2008. «Patterns of Brain Injury in Neonates Exposed to Perinatal Sentinel Events.» *Pediatrics* 121 (5): 906–14. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0770>.
- Opladen, Thomas, Eduardo López-Laso, Elisenda Cortès-SaladelaFont, Toni S. Pearson, H. Serap Sivri, Yilmaz Yildiz, Birgit Assmann, et al. 2020. «Consensus Guideline for the Diagnosis and Treatment of Tetrahydrobiopterin (BH4) Deficiencies.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15 (1): 1–30. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01379-8>.
- Ortigoza-Escobar, Juan Darío, Majid Alfadhel, Marta Molero-Luis, Niklas Darin, Ronen Spiegel, Irenaeus F. de Coe, Mike Gerards, et al. 2017. «Thiamine Deficiency in Childhood with Attention to Genetic Causes: Survival and Outcome Predictors.» *Annals of Neurology* 82 (3): 317–30. <https://doi.org/10.1002/ana.24998>.
- Ortigoza-Escobar, Juan Darío, Marta Molero-Luis, Angela Arias, Laura Martí-Sánchez, Pilar Rodríguez-Pombo, Rafael Artuch, and Belén Pérez-Dueñas. 2016. «Treatment of Genetic Defects of Thiamine Transport and Metabolism.» *Expert Review of Neurotherapeutics* 16 (7): 755–63. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1187562>.
- Ortigoza-Escobar, Juan Darío, Marta Molero-Luis, Angela Arias, Alfonso Oyarzabal, Niklas Darin, Mercedes Serrano, Angels Garcia-Cazorla, et al. 2016. «Free-Thiamine Is a Potential Biomarker of Thiamine Transporter-2 Deficiency: A Treatable Cause of Leigh Syndrome.» *Brain* 139 (1): 31–38. <https://doi.org/10.1093/brain/awv342>.
- Ortigoza-Escobar, Juan Darío, Mercedes Serrano, Marta Molero, Alfonso Oyarzabal, Mónica Rebollo, Jordi Muchart, Rafael Artuch, Pilar Rodríguez-Pombo, and Belén Pérez-Dueñas. 2014. «Thiamine Transporter-2 Deficiency: Outcome and Treatment Monitoring.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-92>.
- Parikh, Sumit, Amy Goldstein, Mary Kay Koenig, Fernando Scaglia, Gregory M. Enns, Russell Saneto, Irina Anselm, et al. 2015. «Diagnosis and Management of Mitochondrial Disease: A Consensus Statement from the Mitochondrial Medicine Society.» *Genetics in Medicine*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>.
- Patel, Kavi P, Thomas W O'Brien, Sankarasubramon H Subramony, Jonathan Shuster, and Peter W Stacpoole. 2012. «The Spectrum of Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Clinical, Biochemical and Genetic Features in 371 Patients.» *Molecular Genetics and Metabolism* 106 (3): 385–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4003492/>.

- Patterson, Marc C., William S. Garver, Robert Giugliani, Jackie Imrie, Helena Jahnova, F. John Meaney, Yann Nadjar, et al. 2020. «Long-Term Survival Outcomes of Patients with Niemann-Pick Disease Type C Receiving Miglustat Treatment: A Large Retrospective Observational Study.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 43 (5): 1060–69. <https://doi.org/10.1002/jimd.12245>.
- Pauls, David L., Amitai Abramovitch, Scott L. Rauch, and Daniel A. Geller. 2014. «Obsessive-Compulsive Disorder: An Integrative Genetic and Neurobiological Perspective.» *Nature Reviews Neuroscience* 15 (6): 410–24. <https://doi.org/10.1038/nrn3746>.
- Pérez-Dueñas, Belén, Alberto De La Osa, Antoni Capdevila, Aleix Navarro-Sastre, Andy Leist, Antonia Ribes, Angels García-Cazorla, Mercedes Serrano, Mercedes Pineda, and Jaume Campistol. 2009. «Brain Injury in Glutaric Aciduria Type I: The Value of Functional Techniques in Magnetic Resonance Imaging.» *European Journal of Paediatric Neurology* 13 (6): 534–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.12.002>.
- Peters, Heidi, Sacha Ferdinandusse, Jos P. Ruiten, Ronald J.A. Wanders, Avihu Boneh, and James Pitt. 2015. «Metabolite Studies in HIBCH and ECHS1 Defects: Implications for Screening.» *Molecular Genetics and Metabolism* 115 (4): 168–73. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.008>.
- Piana, Roberta La, Carla Uggetti, Federico Roncarolo, Adeline Vanderver, Ivana Olivieri, Davide Tonduti, Guy Helman, et al. 2016. «Neuroradiologic Patterns and Novel Imaging Findings in Aicardi-Goutieres Syndrome.» *Neurology* 86 (1): 28–35. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002228>.
- Pronicka, Ewa, Dorota Piekutowska-Abramczuk, Elzbieta Ciara, Joanna Trubicka, Dariusz Rokicki, Agnieszka Karkucinska-Wieckowska, Magdalena Pajdowska, et al. 2016. «New Perspective in Diagnostics of Mitochondrial Disorders: Two Years' Experience with Whole-Exome Sequencing at a National Paediatric Centre.» *Journal of Translational Medicine* 14 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0930-9>.
- Protasoni, Margherita, Claudio Bruno, Maria Alice Donati, Khadra Mohamoud, Mariasavina Severino, Anna Allegri, Alan J Robinson, Aurelio Reyes, Massimo Zeviani, and Caterina Garone. 2020. «Novel Compound Heterozygous Pathogenic Variants in Nucleotide-Binding Protein like Protein (NUBPL) Cause Leukoencephalopathy with Multi-Systemic Involvement.» *Molecular Genetics and Metabolism* 129 (1): 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.003>.
- Puelles, Luis, Megan Harrison, George Paxinos, and Charles Watson. 2013. «A Developmental Ontology for the Mammalian Brain Based on the Prosomeric Model.» *Trends in Neurosciences* 36 (10): 570–78. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.06.004>.
- Pyle, Angela, Helen J Nightingale, Helen Griffin, Angela Abicht, Lea Feder, Markus Kratz, Veronika Karcagi, and Elke Holinski-feder. 2015. «Respiratory Chain Deficiency in Nonmitochondrial Disease,» 1–4. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000006>.
- Quattrocchi, Carlo Cosimo, Daniela Longo, Luciana Nogueira Delfino, Yuri Errante, Costanza Aiello, Giuseppe Fariello, and Bruno Bernardi. 2013. «MR Differential Diagnosis of Acute Deep Grey Matter Pathology in Paediatric Patients.» *Pediatric Radiology* 43 (6): 743–61. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2491-2>.

- Quintana, E., J. A. Mayr, M. T. García Silva, A. Font, M. A. Tortoledo, S. Moliner, L. Ozaez, et al. 2009. «PDH E1 β Deficiency with Novel Mutations in Two Patients with Leigh Syndrome.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 32 (SUPPL. 1): 339–43. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1343-1>.
- Radetsky, Roman, Aïcha Daher, and Anne Gatignol. 2018. «Cytokine and Growth Factor Reviews ADAR1 and PKR , Interferon Stimulated Genes with Clashing Effects on HIV-1 Replication.» *Cytokine and Growth Factor Reviews*, no. March: 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.03.007>.
- Rahman, S. 2020. «Mitochondrial Disease in Children.» *Journal of Internal Medicine* 287 (6): 609–33. <https://doi.org/10.1111/joim.13054>.
- Rahman, S., R. B. Blok, H. H M Dahl, D. M. Danks, D. M. Kirby, C. W. Chow, J. Christodoulou, and D. R. Thorburn. 1996. «Leigh Syndrome: Clinical Features and Biochemical and DNA Abnormalities.» *Annals of Neurology* 39 (3): 343–51. <https://doi.org/10.1002/ana.410390311>.
- Rath, Barbara A., Jon Gentsch, Joerg Seckinger, Kenneth Ward, and Stephen Deputy. 2013. «Rotavirus Encephalitis with Basal Ganglia Involvement in an 8-Month-Old Infant.» *Clinical Pediatrics* 52 (3): 260–64. <https://doi.org/10.1177/0009922811417301>.
- Renkema, G. Herma, Saskia B. Wortmann, Roel J. Smeets, Hanka Venselaar, Marion Antoine, Gepke Visser, Tawfeg Ben-Omran, et al. 2015. «SDHA Mutations Causing a Multisystem Mitochondrial Disease: Novel Mutations and Genetic Overlap with Hereditary Tumors.» *European Journal of Human Genetics* 23 (2): 202–9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.80>.
- Repp, Birgit M., Elisa Mastantuono, Charlotte L. Alston, Manuel Schiff, Tobias B. Haack, Agnes Rötig, Anna Ardisson, et al. 2018. «Clinical, Biochemical and Genetic Spectrum of 70 Patients with ACAD9 Deficiency: Is Riboflavin Supplementation Effective?» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 13 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0784-8>.
- Rice, Gillian I, Naoki Kitabayashi, Magalie Barth, Tracy A Briggs, Annabel C E Burton, Maria Luisa Carpanelli, Alfredo M Cerisola, et al. 2017. «Genetic, Phenotypic, and Interferon Biomarker Status in ADAR1-Related Neurological Disease.» *Neuropediatrics* 48 (3): 166–84. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1601449>.
- Rice, Gillian, Teresa Patrick, Rekha Parmar, Claire F. Taylor, Alec Aeby, Jean Aicardi, Rafael Artuch, et al. 2007. «Clinical and Molecular Phenotype of Aicardi-Goutières Syndrome.» *American Journal of Human Genetics* 81 (4): 713–25. <https://doi.org/10.1086/521373>.
- Riley, Lisa G., Mark J. Cowley, Velimir Gayevskiy, Andre E. Minoche, Clare Puttick, David R. Thorburn, Rocio Rius, et al. 2020. «The Diagnostic Utility of Genome Sequencing in a Pediatric Cohort with Suspected Mitochondrial Disease.» *Genetics in Medicine* 22 (7): 1254–61. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0793-6>.
- Riordan, Sean M., and Steven M. Shapiro. 2020. «Review of Bilirubin Neurotoxicity I: Molecular Biology and Neuropathology of Disease.» *Pediatric Research* 87 (2): 327–31. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0608-0>.

- Rodenburg, Richard J. 2018. «The Functional Genomics Laboratory: Functional Validation of Genetic Variants.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 41 (3): 297–307. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0146-7>.
- Romaniello, Romina, Filippo Arrigoni, Elena Panzeri, Andrea Poretti, Alessia Micalizzi, Andrea Citterio, Maria Francesca Bedeschi, et al. 2017. «Tubulin-Related Cerebellar Dysplasia: Definition of a Distinct Pattern of Cerebellar Malformation.» *European Radiology* 27 (12): 5080–92. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4945-2>.
- Roux, Charles Joris, Giulia Barcia, Manuel Schiff, Marie Sissler, Raphaël Levy, Volodia Dangouloff-Ros, Isabelle Desguerre, et al. 2021. «Phenotypic Diversity of Brain MRI Patterns in Mitochondrial Aminoacyl-TRNA Synthetase Mutations.» *Molecular Genetics and Metabolism* 133 (2): 222–29. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.04.004>.
- Rutherford, Mary, Miriam Martinez Biarge, Joanna Allsop, Serena Counsell, and Frances Cowan. 2010. «MRI of Perinatal Brain Injury.» *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1620-z>.
- Saunders, Carol, Laurie Smith, Flemming Wibrand, Kirstine Ravn, Peter Bross, Isabelle Thiffault, Mette Christensen, et al. 2015. «CLPB Variants Associated with Autosomal-Recessive Mitochondrial Disorder with Cataract, Neutropenia, Epilepsy, and Methylglutaconic Aciduria.» *American Journal of Human Genetics* 96 (2): 258–65. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.12.020>.
- Savvidou, Antri, Liz Ivarsson, Karin Naess, Erik A. Eklund, Johan Lundgren, Maria Dahlin, Deborah Frithiof, Kalliopi Sofou, and Niklas Darin. 2022. «Novel Imaging Findings in Pyruvate Dehydrogenase Complex (PDHc) Deficiency—Results from a Nationwide Population-Based Study.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 45 (2): 248–63. <https://doi.org/10.1002/jimd.12463>.
- Schon, Katherine R., Rita Horvath, Wei Wei, Claudia Calabrese, Arianna Tucci, Kristina Ibañez, Thiloka Ratnaike, et al. 2021. «Use of Whole Genome Sequencing to Determine Genetic Basis of Suspected Mitochondrial Disorders: Cohort Study.» *The BMJ* 375. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066288>.
- Schreiber, John, Kimberly A. Chapman, Marshall L. Summar, Nicholas Ah Mew, V. Reid Sutton, Erin MacLeod, Kathy Stagni, et al. 2012. «Neurologic Considerations in Propionic Acidemia.» *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (1): 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.10.003>.
- Schretlen, David J, Mark Varvaris, Tracy D Vannorsdall, Barry Gordon, James C Harris, and H A Jinnah. 2015. «Brain White Matter Volume Abnormalities in Lesch-Nyhan Disease and Its Variants.» *Neurology* 84 (2): 190–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001128>.
- Shapiro, Steven M. 2010. «Chronic Bilirubin Encephalopathy: Diagnosis and Outcome.» *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 15 (3): 157–63. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.12.004>.
- Shimojo, Y, Y Osawa, M Fukumizu, S Hanaoka, H Tanaka, F Ogata, M Sasaki, and K Sugai. 2001. «Severe Infantile Dentatorubral Pallidolusyan Atrophy with Extreme Expansion of CAG Repeats.» *Neurology* 56 (2): 277–78. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.2.277>.

- Shribman, Samuel, Martina Bocchetta, Carole H Sudre, Julio Acosta-Cabronero, Maggie Burrows, Paul Cook, David L Thomas, et al. 2021. «Neuroimaging Correlates of Brain Injury in Wilson's Disease: A Multimodal, Whole-Brain MRI Study.» *Brain*, no. 2021: 1–13. <https://doi.org/10.1093/brain/awab274>.
- Socha, Piotr, Wojciech Janczyk, Anil Dhawan, Ulrich Baumann, Lorenzo D'Antiga, Stuart Tanner, Raffaele Iorio, et al. 2018. «Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.» *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 66 (2): 334–44. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787>.
- Sofou, Kalliopi, Irenaeus F M De Coo, Pirjo Isohanni, Elsebet Ostergaard, Karin Naess, Linda De Meirleir, Charalampos Tzoulis, et al. 2014. «A Multicenter Study on Leigh Syndrome: Disease Course and Predictors of Survival.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (April): 52. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-52>.
- Sofou, Kalliopi, Irenaeus F M de Coo, Elsebet Ostergaard, Pirjo Isohanni, Karin Naess, Linda De Meirleir, Charalampos Tzoulis, et al. 2017. «Phenotype-Genotype Correlations in Leigh Syndrome: New Insights from a Multicentre Study of 96 Patients.» *Journal of Medical Genetics*, jmedgenet-2017-104891. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104891>.
- Sofou, Kalliopi, Maria Dahlin, Tove Hallböök, Marie Lindefeldt, Gerd Viggedal, and Niklas Darin. 2017. «Ketogenic Diet in Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Short- and Long-Term Outcomes.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 40 (2): 237–45. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-0011-5>.
- Sofou, Kalliopi, Karin Steneryd, Lars Martin Wiklund, Már Tulinius, and Niklas Darin. 2013. «MRI of the Brain in Childhood-Onset Mitochondrial Disorders with Central Nervous System Involvement.» *Mitochondrion* 13 (4): 364–71. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2013.04.008>.
- Spaull, Robert V.V., Audrey K.S. Soo, Penelope Hogarth, Susan J. Hayflick, and Manju A. Kurian. 2021. «Towards Precision Therapies for Inherited Disorders of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation.» *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 11 (1): 1–20. <https://doi.org/10.5334/tohm.661>.
- Specchio, Nicola, Nicola Pietrafusa, Costanza Calabrese, Marina Trivisano, Chiara Pepi, Luca De Palma, Alessandro Ferretti, Paolo Curatolo, and Federico Vigeveno. 2020. «POLG1-Related Epilepsy: Review of Diagnostic and Therapeutic Findings.» *Brain Sciences* 10 (11): 1–13. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110768>.
- Steenweg, Marjan E., Adeline Vanderver, Susan Blaser, Alberto Bizzi, Tom J. De Koning, Grazia M S Mancini, Wessel N. Van Wieringen, Frederik Barkhof, Nicole I. Wolf, and Marjo S. Van Der Knaap. 2010. «Magnetic Resonance Imaging Pattern Recognition in Hypomyelinating Disorders.» *Brain* 133 (10): 2971–82. <https://doi.org/10.1093/brain/awq257>.
- Stendel, Claudia, Christiane Neuhofer, Elisa Floride, Shi Yuqing, Rebecca D. Ganetzky, Joohyun Park, Peter Freisinger, et al. 2020. «Delineating MT-ATP6 -Associated Disease: From Isolated Neuropathy to Early Onset Neurodegeneration.» *Neurology: Genetics* 6 (1). <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000393>.

- Stenton, Sarah L., Laura S. Kremer, Robert Kopajtich, Christina Ludwig, and Holger Prokisch. 2020. «The Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism by an Integrative ‘Multi-Omics’ Approach: A Perspective Encompassing Genomics, Transcriptomics, and Proteomics.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 43 (1): 25–35. <https://doi.org/10.1002/jimd.12130>.
- Stenton, Sarah L., Natalia L. Sheremet, Claudia B. Catarino, Natalia A. Andreeva, Zahra Assouline, Piero Barboni, Ortal Barel, et al. 2021. «Impaired Complex I Repair Causes Recessive Leber’s Hereditary Optic Neuropathy.» *Journal of Clinical Investigation* 131 (6): 1–12. <https://doi.org/10.1172/JCI138267>.
- Stenton, Sarah L, and Holger Prokisch. 2020. «EBioMedicine Genetics of Mitochondrial Diseases : Identifying Mutations to Help Diagnosis.» *EBioMedicine* 56: 102784. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102784>.
- Stenton, Sarah L, Ying Zou, Hua Cheng, Zhimei Liu, Junling Wang, Danmin Shen, Hong Jin, et al. 2022. «Leigh Syndrome: A Study of 209 Patients at the Beijing Children’s Hospital.» *Annals of Neurology*, January. <https://doi.org/10.1002/ana.26313>.
- Stiles, Ashlee R, Sacha Ferdinandusse, Arnaud Besse, Vivek Appadurai, Karen B Leydiker, E J Cambray-Forker, Penelope E Bonnen, and Jose E Abdenur. 2018. «Successful Diagnosis of HIBCH Deficiency from Exome Sequencing and Positive Retrospective Analysis of Newborn Screening Cards in Two Siblings Presenting with Leigh’s Disease.» *Molecular Genetics and Metabolism* 115 (4): 161–67. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.008>.
- Stowe, Robert C., Qin Sun, Sarah H. Elsea, and Fernando Scaglia. 2018. «LIPT1 Deficiency Presenting as Early Infantile Epileptic Encephalopathy, Leigh Disease, and Secondary Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency.» *American Journal of Medical Genetics, Part A* 176 (5): 1184–89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38654>.
- Sullivan-Pyke, Chantae, and Anuja Dokras. 2018. «Preimplantation Genetic Screening and Preimplantation Genetic Diagnosis.» *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 45 (1): 113–25. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.009>.
- Takenouchi, Toshiki, Rika Kosaki, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Takao Takahashi, and Kenjiro Kosaki. 2015. «Paramagnetic Signals in the Globus Pallidus as Late Radiographic Sign of Juvenile-Onset GM1 Gangliosidosis.» *Pediatric Neurology* 52 (2): 226–29. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.022>.
- Taylor, Robert W., Angela Pyle, Helen Griffin, Emma L. Blakely, Jennifer Duff, Langping He, Tania Smertenko, et al. 2014. «Use of Whole-Exome Sequencing to Determine the Genetic Basis of Multiple Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies.» *JAMA - Journal of the American Medical Association* 312 (1): 68–77. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7184>.
- Teive, Hélio A. G., Carlos Henrique F. Camargo, Eduardo R. Pereira, Léo Coutinho, and Renato P. Munhoz. 2022. «Inherited Metabolic Diseases Mimicking Hereditary Spastic Paraplegia (HSP): A Chance for Treatment.» *Neurogenetics*, no. 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s10048-022-00688-3>.

- Tello, C., A. Darling, V. Lupo, B. Pérez-Dueñas, and C. Espinós. 2018. «On the Complexity of Clinical and Molecular Bases of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation.» *Clinical Genetics* 93 (4): 731–40. <https://doi.org/10.1111/cge.13057>.
- Theunissen, Tom E.J., Minh Nguyen, Rick Kamps, Alexandra T. Hendrickx, Suzanne C.E.H. Sallevelt, Ralph W.H. Gottschalk, Chantal M. Calis, et al. 2018. «Whole Exome Sequencing Is the Preferred Strategy to Identify the Genetic Defect in Patients with a Probable or Possible Mitochondrial Cause.» *Frontiers in Genetics* 9 (OCT). <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00400>.
- Thomas, Gordon R, John R Forbes, Eve A Roberts, John M Walshe, and Diane W Cox. 1995. «The Wilson Disease Gene : Their Consequences» 9 (february).
- Tinker, Rory J., Albert Z. Lim, Renae J. Stefanetti, and Robert McFarland. 2021. «Current and Emerging Clinical Treatment in Mitochondrial Disease.» *Molecular Diagnosis and Therapy* 25 (2): 181–206. <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00510-6>.
- Tonduti, Davide, Luisa Chiapparini, Isabella Moroni, Anna Ardissonne, Giovanna Zorzi, Federica Zibordi, Sergio Raspante, Celeste Panteghini, Barbara Garavaglia, and Nardo Nardocci. 2016. «Neurological Disorders Associated with Striatal Lesions: Classification and Diagnostic Approach.» *Current Neurology and Neuroscience Reports* 16 (6): 54. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0656-3>.
- Tonduti, Davide, Elisa Fazzi, Raffaele Badolato, and Simona Orcesi. 2020. «Novel and Emerging Treatments for Aicardi-Goutières Syndrome.» *Expert Review of Clinical Immunology* 16 (2): 189–98. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1707663>.
- Tremblay, Léon, Yulia Worbe, Stéphane Thobois, Véronique Sgambato-Faure, and Jean Féger. 2015. «Selective Dysfunction of Basal Ganglia Subterritories: From Movement to Behavioral Disorders.» *Movement Disorders* 30 (9): 1155–70. <https://doi.org/10.1002/mds.26199>.
- Tuschl, Karin, Peter T. Clayton, Sidney M. Gospe, Shamshad Gulab, Shahnaz Ibrahim, Pratibha Singhi, Roosy Aulakh, et al. 2012. «Syndrome of Hepatic Cirrhosis, Dystonia, Polycythemia, and Hypermanganesemia Caused by Mutations in SLC30A10, a Manganese Transporter in Man.» *American Journal of Human Genetics* 90 (3): 457–66. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.01.018>.
- Tuschl, Karin, Esther Meyer, Leonardo E. Valdivia, Ningning Zhao, Chris Dadswell, Alaa Abdul-Sada, Christina Y. Hung, et al. 2016. «Mutations in SLC39A14 Disrupt Manganese Homeostasis and Cause Childhood-Onset Parkinsonism-Dystonia.» *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/ncomms11601>.
- Uchikawa, Hideki, Katsunori Fujii, Mayuko Fujita, Tomoko Okunushi, and Naoki Shimojo. 2017. «Atypical Moyamoya Syndrome with Brain Calcification and Stenosis of Abdominal Aorta and Renal Arteries.» *Brain and Development* 39 (8): 710–13. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.04.002>.
- Vasta, Valeria, J. Lawrence Merritt, Russell P. Saneto, and Si Houn Hahn. 2012. «Next-Generation Sequencing for Mitochondrial Diseases: A Wide Diagnostic Spectrum.» *Pediatrics International* 54 (5): 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03644.x>.

- Vaughn, Lauren S, D Cristopher Bragg, Nutan Sharma, Sarah Camargos, and Francisco Cardoso. 2015. «Altered Activation of Protein Kinase PKR and Enhanced Apoptosis in Dystonia Cells Carrying a Mutation in PKR Activator Protein PACT *» 290 (37): 22543–57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.669408>.
- Vaz-Drago, Rita, Noélia Custódio, and Maria Carmo-Fonseca. 2017. «Deep Intronic Mutations and Human Disease.» *Human Genetics* 136 (9): 1093–1111. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1809-4>.
- Verrips, Aad, Maria Teresa Dotti, Andrea Mignarri, Bianca M.L. Stelten, Sue Verma, and Antonio Federico. 2020. «The Safety and Effectiveness of Chenodeoxycholic Acid Treatment in Patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis: Two Retrospective Cohort Studies.» *Neurological Sciences* 41 (4): 943–49. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04169-8>.
- Victor, Suresh, Eridan Rocha-Ferreira, Ahad Rahim, Henrik Hagberg, and David Edwards. 2022. «New Possibilities for Neuroprotection in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy.» *European Journal of Pediatrics* 181 (3): 875–87. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04320-8>.
- Villani, Anita, Eric Bouffet, Susan Blaser, Barbara Ann Millar, Cynthia Hawkins, and Ute Bartels. 2008. «Inherent Diagnostic and Treatment Challenges in Germinoma of the Basal Ganglia: A Case Report and Review of the Literature.» *Journal of Neuro-Oncology* 88 (3): 309–14. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9568-7>.
- Vogel, Kara R, Garrett R Ainslie, Dana C Walters, Alice McConnell, Sameer C Dhamne, Alexander Rotenberg, Jean-Baptiste Roulet, and K Michael Gibson. 2018. «Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency, a Disorder of GABA Metabolism: An Update on Pharmacological and Enzyme-Replacement Therapeutic Strategies.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 41 (4): 699–708. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0153-8>.
- Vroegindewij, Lena H.P., Agnita J.W. Boon, J. H.Paul Wilson, and Janneke G. Langendonk. 2020. «Effects of Iron Chelation Therapy on the Clinical Course of Aceruloplasminemia: An Analysis of Aggregated Case Reports.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01385-w>.
- Wagner, Matias, Riccardo Berutti, Bettina Lorenz-Depiereux, Elisabeth Graf, Gertrud Eckstein, Johannes A Mayr, Thomas Meitinger, et al. 2019. «Mitochondrial DNA Mutation Analysis from Exome Sequencing—A More Holistic Approach in Diagnostics of Suspected Mitochondrial Disease.» *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42 (5): 909–17. <https://doi.org/10.1002/jimd.12109>.
- Watchko, Jon F. 2016. «Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate.» *Clinics in Perinatology* 43 (2): 297–311. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.007>.
- Wedatilake, Yehani, Ruth M. Brown, Robert McFarland, Joy Yaplito-Lee, Andrew A.M. Morris, Mike Champion, Phillip E. Jardine, et al. 2013. «SURF1 Deficiency: A Multi-Centre Natural History Study.» *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-96>.

- Wei, Yanping, Liying Cui, and Bin Peng. 2018. «Mitochondrial DNA Mutations in Late-Onset Leigh Syndrome.» *Journal of Neurology* 0 (0): 0. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9014-5>.
- Whitaker, William R.J., Richard L.M. Faull, Henry J. Waldvogel, Christopher J. Plumpton, Piers C. Emson, and Jeffrey J. Clare. 2001. «Comparative Distribution of Voltage-Gated Sodium Channel Proteins in Human Brain.» *Molecular Brain Research* 88 (1–2): 37–53. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(00\)00289-8](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(00)00289-8).
- Wichmann, Thomas, Hagai Bergman, and Mahlon R. DeLong. 2018. «Basal Ganglia, Movement Disorders and Deep Brain Stimulation: Advances Made through Non-Human Primate Research.» *Journal of Neural Transmission* 125 (3): 419–30. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1736-5>.
- Wisnowski, Jessica L., Ashok Panigrahy, Michael J. Painter, and Jon F. Watchko. 2014. «Magnetic Resonance Imaging of Bilirubin Encephalopathy: Current Limitations and Future Promise.» *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.005>.
- Witters, Peter, Ann Saada, Tomas Honzik, Marketa Tesarova, Stephanie Kleinle, Rita Horvath, Amy Goldstein, and Eva Morava. 2017. «Revisiting Mitochondrial Diagnostic Criteria in the New Era of Genomics.» *Genetics in Medicine* 00 (June): 1–8. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.125>.
- Wolff, Markus, Katrine M. Johannesen, Ulrike B.S. Hedrich, Silvia Masnada, Guido Rubboli, Elena Gardella, Gaetan Lesca, et al. 2017. «Genetic and Phenotypic Heterogeneity Suggest Therapeutic Implications in SCN2A-Related Disorders.» *Brain* 140 (5): 1316–36. <https://doi.org/10.1093/brain/awx054>.
- Wortmann, Saskia B, and Ron A Wevers. 1993. «CLPB Deficiency.» In , edited by Margaret P Adam, David B Everman, Ghayda M Mirzaa, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, Lora J H Bean, Karen W Gripp, and Anne Amemiya. Seattle (WA).
- Wright, Caroline F, David R. FitzPatrick, and Helen V. Firth. 2018. «Paediatric Genomics: Diagnosing Rare Disease in Children.» *Nature Reviews Genetics* 19 (5): 253–68. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.116>.
- Zuccoli, Giulio, Michael Paul Yannes, Raffaele Nardone, Ariel Bailey, and Amy Goldstein. 2015. «Bilateral Symmetrical Basal Ganglia and Thalamic Lesions in Children: An Update (2015).» *Neuroradiology* 57 (10): 973–89. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1568-7>.

ANEXOS

10. ANEXOS

Actividades formativas realizadas como parte del plan de actividades:

10.1. LISTA DE ARTÍCULOS PUBLICADOS:

- 1) **Baide-Mairena H**, Marti-Sánchez L, Marcé-Grau A, Cazurro-Gutiérrez A, Sanchez-Montanez A, Delgado I, et al., *Childhood Basal Ganglia Disease Group. Genetic diagnosis of basal ganglia disease in childhood*. Dev Med Child Neurol. 2022 Jun;64(6):743-752. doi: 10.1111/dmcn.15125. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34988976.
- 2) Masnada S, Martinelli D, Correa-Vela M, Agolini E, **Baide-Mairena H**, Marcé-Grau A, et al., *PRKRA-Related Disorders: Bilateral Striatal Degeneration in Addition to DYT16 Spectrum*. Mov Disord. 2021 Feb 19. doi: 10.1002/mds.28492. Epub ahead of print. PMID: 33606314.
- 3) Vanegas MI, Marcé-Grau A, Martí-Sánchez L, Mellid S, **Baide-Mairena H**, Correa-Vela M, et al., *Delineating the motor phenotype of SGCE-myoclonus dystonia syndrome*. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Nov;80:165-174. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.023. Epub 2020 Sep 21. PMID: 33022436.
- 4) Marti-Sánchez L, **Baide-Mairena H**, Marcé-Grau A, Pons R, Skouma A, López-Laso E, Sigatullina M, et al., *Delineating the neurological phenotype in children with defects in the ECHS1 or HIBCH gene*. J Inherit Metab Dis. 2021 Mar;44(2):401-414. doi: 10.1002/jimd.12288. Epub 2020 Aug 16. PMID: 32677093.
- 5) **Baide-Mairena, H.**, Gaudó, P., Marti-Sánchez, L., Emperador, S., Sánchez-Montanez, A., Alonso-Luengo, O., et al., (2019). *Mutations in the mitochondrial complex I assembly factor NDUF6 cause isolated bilateral striatal necrosis and progressive dystonia in childhood*. Molecular genetics and metabolism, 126(3), 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.001>
- 6) Marcé-Grau, A., Martí-Sánchez, L., **Baide-Mairena, H.**, Ortigoza-Escobar, J. D., & Pérez-Dueñas, B. (2019). *Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies*. Journal of inherited metabolic disease, 42(4), 581–597. <https://doi.org/10.1002/jimd.12125>
- 7) Marcé-Grau, A., Correa, M., Vanegas, M. I., Muñoz-Ruiz, T., Ferrer-Aparicio, S., **Baide, H.**, et al., (2019). *Childhood onset progressive myoclonic dystonia due to a de novo KCTD17 splicing mutation*. Parkinsonism & related disorders, 61, 7–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.004>

10.2. PRESENTACIÓN DE COMUNICACIONES (ORAL O PÓSTER) EN CONGRESOS NACIONALES/ INTERNACIONALES

2020:

Reunión anual del Solve-RD 2020. Barcelona, España

Póster: *Molecular diagnosis, Magnetic Resonance Imaging abnormalities and clinical assessment of a multicenter-based cohort of children with Leigh Syndrome*

2019:

Congreso de la Plataforma de enfermedades raras: «Dieta Cetogénica como tratamiento huérfano». Instituto Catalán de la Salud. Barcelona, España

Ponente: *Dieta cetogénica en enfermedades mitocondriales.*

XIII VHIR Reunión Científica. «Vall d'Hebron» Research Institute. Barcelona, España

Póster: *«Unravelling the molecular diagnosis and Magnetic Resonance Imaging abnormalities of a multicentre-based cohort of children with Leigh Syndrome».*

XIII European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress. Atenas, Grecia.

Comunicación Oral: *«Unravelling the molecular diagnosis and magnetic resonance imaging abnormalities of a multicenter-based cohort of children with Leigh syndrome».*

2018:

XLI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP). Girona, Spain.

Comunicación Oral: *«Enfermedades minoritarias como causa de neurodegeneración de ganglios basales en la edad pediátrica.»*

SSIEM annual symposium: «Old roads, new connections». Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM). Atenas, Grecia.

Comunicación Oral: *Genetic defects causing complex movement disorders and basal ganglia degeneration in childhood.* J. Inherit Metab Dis 41 (Suppl 1), 37–219 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0233-9>

6th EPNS Research Meeting. European Paediatric Neurology Society (EPNS). Alicante, Spain.

Comunicación Oral: *Basal ganglia neurodegeneration in children, including mitochondrial encephalopathies.*

10.3 ASISTENCIA A SEMINARIOS O CONFERENCIAS IMPARTIDOS POR EXPERTOS EN EL ÁMBITO DEL CONOCIMIENTO

- 1) Reunión anual del Solve-RD 2020. Barcelona, España
- 2) XIII VHIR Scientific Meeting. «Vall d'Hebron» Research Institute. Barcelona, Spain. 2019
- 3) 13º Congreso de la European Paediatric Neurology Society (EPNS), Atenas, Grecia. 2019
- 4) XLII Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP).2019
- 5) SSIEM *Annual Symposium: «Old Roads, New Connections»*. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM). Atenas, Grecia. 2018
- 6) «6th EPNS Research Meeting». *European Paediatric Neurology Society (EPNS)*. Alicante, España, 2018
- 7) Reunión de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica SENEPE. Girona, España. 2018

10.4 PARTICIPACIÓN EN TALLERES O CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN METODOLÓGICA

- 1) Diploma Universitario: **Patología del Movimiento en la Infancia**. *Université de Montpellier. UFR Médecine. Montpellier, France. 2022*
- 2) Curso URDCat en **Medicina Genómica**. URDCat, *Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques*. Barcelona, España, 2019.
- 3) Curso **Normas De Buena Práctica Clínica ICH E6 (R2)**. *The global health network. E-learning course*. 2018
- 4) Curso **Del genoma a la medicina de precisión en los trastornos del movimiento**. *Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus*. Barcelona, España. 2018

