



**Miastenia congénita postsináptica por mutaciones en el gen CHRNE:
reporte de caso y revisión de literatura**

Autor

Mónica Viviana Montaña Buenaventura

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Neurofisiología Clínica
Énfasis en nervio periférico y músculo**

Tutor temático

Andrés Diaz Campos

Tutor metodológico

Andrés Diaz Campos

Facultad de Medicina

Especialización en Neurofisiología Clínica con énfasis en nervio periférico y músculo

Universidad del Rosario

Bogotá Colombia

2020

Identificación del proyecto

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Programa Neurofisiología Clínica énfasis en nervio periférico y músculo (duración: 2 semestres)

Título de la investigación: Miastenia congénita postsináptica por mutación en el gen CHRNE: Reporte de caso y revisión de la literatura.

Instituciones participantes: Fundación Santa Fe de Bogotá

Tipo de investigación: Descriptiva: reporte de caso.

Investigador principal: Mónica Viviana Montaña Buenaventura

Investigadores asociados: Andrés Díaz Campos (Neurólogo Neurofisiólogo Fundación Santa Fe de Bogotá), Andrea López Cáceres (Genetista, Fundación Santa Fe de Bogotá)

Asesor clínico o temático: Andrés Díaz Campos (Neurólogo Neurofisiólogo Fundación Santa Fe de Bogotá)

Asesor metodológico: Andrés Díaz Campos (Neurólogo Neurofisiólogo Fundación Santa Fe de Bogotá)

Tabla de Contenido

1. Introducción	5
1.1. Planteamiento del problema	5
1.2. Justificación	6
2. Marco Teórico	8
3. Pregunta de investigación	15
4. Objetivos	15
4.1. Objetivo general	15
5. Metodología	15
5.1. Tipo y diseño de estudio:	15
5.2. Definición del caso:	15
5.3. Variables	15
5.3.1. Variable principal	15
5.3.2. Variables secundarias	15
5.4. Plan de análisis	17
6. Aspectos éticos	18
7. Administración del proyecto	22
7.1. Cronograma	22
7.2. Presupuesto	22
8. Resultados	23
8.1. Presentación de caso	23
8.2. Discusión	28
9. Referencias	34
10. Anexos	36
10.1. Anexo 1.	36
1.2. Anexo 2	40

RESUMEN

Las mutaciones en el gen CHRNE son la principal causa de síndromes miasténicos congénitos. La transmisión en la unión neuromuscular se altera por deficiencia primaria del receptor de acetilcolina o por modificación en las propiedades cinéticas del mismo. Se reporta un caso de una mujer con miastenia congénita, clínica de deficiencia primaria del receptor de acetilcolina y mutaciones en el gen CHRNE. Los principales síntomas son oftalmoparesia, ptosis palpebral, debilidad facial, bulbar y cintura miembro, con respuesta parcial a piridostigmina y salbutamol.

PALABRAS CLAVE: blefaroptosis, debilidad muscular, oftalmoplejía, receptor de acetilcolina, salbutamol, síndrome miasténico congénito.

ABSTRACT

Mutations in the CHRNE gene are the most common cause of congenital myasthenia. The neuromuscular junction transmission is impaired by a primary AChR deficiency or an alteration of the kinetic properties of the receptor. We present a case report of a woman with congenital myasthenia, CHRNE mutations and clinical manifestations of AChR primary deficiency. The main symptoms were ophthalmoplegia, eyelid ptosis, fatigable weakness (ocular, bulbar, limb muscles) with partial response to piridostimine and albuterol.

KEYWORDS: acetylcholine receptor, albuterol, blepharoptosis, muscle weakness, “myasthenic syndromes, congenital”, ophthalmoplegia.

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

Los síndromes miasténicos congénitos, son un grupo de enfermedades de origen genético en el cual se encuentra alterada la transmisión a nivel de la unión neuromuscular.(1) Los síntomas se manifiestan desde el periodo neonatal, infancia, primeras dos décadas de la vida o menos frecuente en edad adulta.(2,3)

Por su baja prevalencia, las miastenias congénitas son parte del grupo de enfermedades raras o huérfanas.(4) Se estima que su prevalencia es 2,5: 1.000.000; es decir, la décima parte de la miastenia gravis.(5) Sin embargo esta prevalencia puede estar subestimada, dado que la miastenia congénita debe ser considerada como diagnóstico diferencial en miastenia gravis seronegativa, miopatía y distrofia cintura miembro, entre otras. (2)

Las mutaciones en el receptor de AcetilColina (AChR) corresponden al 75-80% de los casos de síndromes miasténicos congénitos.(2) El receptor AChR es un complejo proteico conformado por 5 subunidades, 2 alfa, 1 beta, 1 delta y 1 épsilon.(6,7)

Las mutaciones en el gen CHRNE que codifica la subunidad épsilon del receptor de acetilcolina, representan el 40-50% de todos los casos de miastenia congénita.(2) Los principales síntomas que se manifiestan desde la infancia son: oftalmoparesia, ptosis palpebral, debilidad de la musculatura bulbar y proximal en las extremidades. (8,9)

El diagnóstico de miastenia congénita es importante dado que algunos de estos síndromes, son tratables con medicamentos que aumentan la disponibilidad de acetilcolina en la placa terminal o que modifican la cinética del receptor de acetilcolina, lo cual genera mejoría de los síntomas, en calidad de vida y disminuye morbi-mortalidad.(2,8) Al contrario, otros como la miastenia congénita sináptica por mutación en COLQ, pueden empeorar con la piridostigmina, anticolinesterásico más frecuentemente utilizado en miastenia gravis. (10)

Dado lo anterior, el presente estudio pretende responder la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas y evolución de una paciente con miastenia congénita por mutación en el gen CHRNE, atendida en la Fundación Santa Fe de Bogotá, durante los años 2018-2019?

1.2. Justificación

Algunos síndromes miasténicos congénitos muestran síntomas que empeoran de manera aguda, con recaídas y crisis, que amenazan la vida y se asemejan a miastenia gravis inmunomediada; sin embargo, no responden adecuadamente a plasmaféresis, esteroides, inmunoterapia o timectomía.⁽⁶⁾ Sospechar y diagnosticar estos síndromes congénitos disminuye el uso de tratamientos inefectivos o efectos secundarios de los mismos. Identificar las características clínicas y correlacionarlas con los hallazgos neurofisiológicos y genéticos, suministra una información valiosa para el médico, que le permite brindar un tratamiento oportuno.^(8,11)

En Colombia se ha publicado a la fecha un reporte de caso de miastenia congénita, con análisis clínico y molecular, como poster en las memorias del congreso colombiano de genética del 2010 en la revista IATREA de la universidad de Antioquia. ⁽¹²⁾

En el sistema integral de información de la protección social en Colombia SISPRO, se registran 17 personas atendidas durante el año 2018 con el diagnóstico de miastenia congénita (CIE10 G702). ⁽¹³⁾ La incidencia y prevalencia de síndromes miasténicos congénitos en Colombia se desconoce. Hay pacientes con la enfermedad que no tienen diagnóstico claro porque las miastenias congénitas comparten algunas características clínicas con las miastenias inmunes adquiridas, miopatías y distrofias musculares con fenotipo cintura miembro.

Es conveniente investigar y reportar las características clínicas de una paciente con miastenia congénita, quien ha sido inicialmente manejada como miastenia gravis, sin obtener respuesta clínica, porque puede haber otros pacientes con miastenia congénita, quienes se beneficiarían de medicamentos reguladores de la función del receptor de acetilcolina, como el salbutamol o la fluoxetina y a la vez de suspender tratamientos con potenciales efectos secundarios como corticoesteroides, inmunomoduladores, inmunosupresores y plasmaféresis.

La paciente se beneficia, porque al esclarecer el diagnóstico y correlacionar sus síntomas, con la causa genética, se puede orientar un tratamiento más efectivo, que disminuya las consultas por urgencias y hospitalizaciones, y mejore los síntomas como la disnea, fatiga, y debilidad muscular.

Las manifestaciones y curso clínico de la paciente, se pueden comparar con reportes y series de casos, escritos en la literatura médica, de pacientes con miastenia congénita con diferentes mutaciones en la subunidad épsilon del receptor de acetilcolina. En el estudio molecular de la paciente se encontraron 3 variantes patogénicas en estado heterocigoto, que no han sido reportadas en la literatura. Este estudio sirve de base para investigación genética con estudio de segregación para confirmar un patrón de herencia autosómico recesivo, en una paciente heterocigota compuesta.

2. Marco Teórico

Los SMC son enfermedades genéticas causadas por transmisión anormal de la señal a nivel de la unión neuromuscular, por defecto en una o múltiples proteínas que son importantes en el desarrollo o mantenimiento de la placa terminal, las cuales están ubicadas en el nervio terminal, la lámina basal sináptica o en la región post sináptica. (1)

En el caso de SMC por defectos de la glicosilación y los causados por el gen PREPL (prolyl endopeptidase-like), las proteínas defectuosas son múltiples y se encuentran en diferentes lugares de la placa terminal motora. (8)

Según la función de la unión neuromuscular alterada y los genes causantes, S. Nicole et al clasifican los grupos de SMC así (14):

- a. *Metabolismo colinérgico presináptico*: Colina Acetil-Transferasa (CHAT), transportador de colina de alta afinidad 1 (SLC5A7), transportador de acetilcolina vesicular (SLC18A3).
- b. *Liberación de ACh*: Sinaptotagmina 2 (SYT2), proteína de membrana asociada a vesículas 1 (VAMP1), proteína asociada a sinaptosoma 25 (SNAP25), Munch13-1 (UNC13A).
- c. *Organización presináptica*: laminina B2 (LAMB2), laminina $\alpha 5$ (LAMA5).
- d. *Anclaje sináptico de la AChE*: cola de colágeno de la AChE (COLQ).
- e. *Generación del potencial de acción muscular*: subunidades del receptor AChR (CHRNE, CHRNA1, CHRND, CHRNB1), canal de sodio dependiente de voltaje (SCN4A).
- f. *Agregación postsináptica del receptor AChR*: rapsina, DOK7, agrina, LPR4, MuSK
- g. *Glicosilación de proteínas*: GFPT1, DPAGT1, GMPPB, ALG2, ALG14.

- h. *Metabolismo energético mitocondrial*: proteína transportadora de tricarboxilato mitocondrial (SLC25A1)
- i. *Proteínas estructurales*: pectina (PLEC), miosina 9A (MYO9A), colágeno $\alpha 1$ cadena XIII (COL13A1)

Engel también describe el grupo de otros SMC, que incluye el síndrome por delección 2p21 gen PREPL con o sin cistinuria y SMC asociados a miopatía centronuclear: miotobularina (MTM1), anfifisina 2 (BIN1) y dinamina (DNM2). (15)

A continuación, se enfatiza en las alteraciones del Receptor de Acetilcolina. El receptor muscular nicotínico de acetil colina: AChR es una proteína integral de membrana compuesto por 5 subunidades, 2 alfa, 1 beta, 1 delta y 1 épsilon. Las 5 subunidades conforman un canal central permeable a cationes. Los receptores se concentran en las crestas de los pliegues en la unión neuromuscular. Los receptores embrionarios tienen una subunidad gamma en lugar de la épsilon.(6,7) El cambio de forma embrionaria a la del adulto, ocurre durante las primeras dos semanas del periodo neonatal. (16)

Las mutaciones en el receptor de AChR corresponden al 75-80% de los SMC. Hasta el 40-50% de los SMC son causadas por mutaciones en el gen CHRE que codifica para la subunidad Epsilon del AChR. En los pacientes con mutaciones en la subunidad épsilon se ha encontrado persistencia en bajo grado de las subunidades gamma después del periodo neonatal, como compensación parcial de la función deficiente de épsilon. (2) Los genes que codifican las subunidades α (CHRNA1), δ (CHRND), γ (CHRNG) se encuentran en el cromosoma 2q y las subunidades β (CHRNA1) y ϵ (CHRNE) en el cromosoma 17p. (8)

Engel clasifica las alteraciones del AChR en a) las que causan deficiencia primaria en el receptor por baja expresión de este y b) las que modifican la cinética del canal iónico del receptor dentro de las que se encuentran el síndrome de canales lentos y el síndrome de canales rápidos. (8,17)

La deficiencia primaria es la forma más frecuente, es causada por mutaciones recesivas en los genes que codifican para las subunidades α , β , δ , ϵ las cuales generan una disminución en la expresión del receptor. Las mutaciones generan cambios como: desplazamiento en el marco de la lectura, alteración del sitio de corte y empalme, codón de parada prematuro o modificaciones en los residuos esenciales para el ensamblaje de la subunidad. (1,8)

Los estudios morfológicos de la placa terminal en estos pacientes muestran reducción hasta del 90% en la expresión de los receptores AChR en los pliegues de la unión neuromuscular. Estudios in vitro muestran potenciales miniatura de placa terminal muy disminuidos y canales con apertura de larga duración y baja amplitud característicos de la AChR fetal. (1)

La mayoría de las mutaciones que causan una reducción en la expresión del receptor residen en la subunidad épsilon porque la persistencia de la subunidad gamma fetal compensa parcialmente la baja expresión de ésta. En contraste, los pacientes con mutaciones null o de baja expresión en ambos alelos de las subunidades CHRNA1, CHRNB o CHRND son infrecuentes, muy severas o con fatalidad temprana. (1,6,8)

En la deficiencia de AChR por mutaciones CHRNE, los principales síntomas presentes desde la infancia son: ptosis palpebral, oftalmoparesia que se convierte en fija, debilidad de la musculatura bulbar y proximal en las extremidades. (8,9,15) Los pacientes de mayor severidad tienen además retraso en desarrollo motor, debilidad de musculatura respiratoria y escoliosis tempranas. (1)

Los pacientes con deficiencia de AChR responden favorablemente, pero de manera incompleta a la piridostigmina, inhibidor de la colinesterasa AChE, que aumenta la disponibilidad de ACh en la hendidura sináptica y por tanto el número de receptores activados por cada quantum. La piridostigmina aumenta la biodisponibilidad del neurotransmisor a nivel sináptico, lo cual incrementa la amplitud del potencial de placa terminal y mejora el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular. (8,17,18)

La 3-4 diaminopirimidina tiene un efecto terapéutico aditivo a la piridostigmina y funciona como un bloqueador de canal de potasio, que prolonga la duración del potencial de acción presináptico por un incremento en la entrada de calcio al nervio terminal y aumenta la cantidad de ACh liberada en las vesículas. (1,8)

El salbutamol (albuterol) y la efedrina son agonistas adrenérgicos que han sido reportados con efecto benéfico en pacientes con SMC con deficiencia del receptor por mutaciones CHRNE con respuesta parcial o refractarios a agonistas colinérgicos. (18) También reportan casos con respuesta a salbutamol en las mutaciones AChE (ColQ), Dok7 y laminina B2. El mecanismo exacto por el cual mejora la debilidad aún se encuentra en estudio, su tiempo de acción es más lento, en general de semanas a meses, sugiriendo cambios estructurales a largo plazo. (8,14)

Estudios in vitro con efedrina y salbutamol, han mostrado aumento en la cantidad de acetilcolina liberada y disminución en la conductancia del receptor, con incremento en el número de cierres breves “intraburst” denominado bloqueo de canal abierto de receptor AchR. (18)

La investigación del efecto de la inervación simpática del músculo esquelético ha mostrado que la estimulación de nervios simpáticos activa los adrenoreceptores post sinápticos y eleva la producción de AMPc postsináptico en la unión neuromuscular. Al contrario, la simpatectomía química causa reducción en el tamaño de la unión neuromuscular y menor densidad de AChR, representados en menor amplitud de CMAP, efectos que revirtieron con clenbuterol, un agonista beta 2 adrenérgico. Estos hallazgos muestran que la inervación simpática y por ende la acción adrenérgica, es importante en el mantenimiento de la unión neuromuscular. (14)

Las miastenias congénitas por mutaciones del gen CHRNE que modifican las propiedades cinéticas del receptor son: el síndrome de canales lentos y el síndrome de canales rápidos. (17)

El síndrome de canales lentos es causado por mutaciones autosómicas dominantes con ganancia de la función en el receptor AChR, principalmente en su sitio de unión o en el dominio del poro del canal iónico. Esto aumenta la afinidad por la ACh, o incrementa la eficiencia de las compuertas en las subunidades (α / β), prolongando así las corrientes sinápticas y los potenciales de placa terminal. (8)

Las mutaciones que comprometen el sitio de unión aumentan la afinidad del receptor por la acetilcolina y disminuyen la tasa de su disociación. Las mutaciones en el poro aumentan la activación del receptor una vez se une con la ACh o generan apertura del canal iónico espontáneamente. (8)

La prolongación del potencial de placa terminal desencadena un CMAP repetitivo, esta despolarización progresiva causa un bloqueo por sobrecarga catiónica y acumulación de calcio en la región postsináptica, y genera daños estructurales con degeneración de pliegues conocidos como miopatía de placa. (1,8)

Dada la fisiopatología, los pacientes empeoran con agentes colinérgicos como la piridostigmina y en cambio tienen respuesta a los bloqueadores de "canal-abierto" de larga duración como quinina, quinidina y fluoxetina, que actúan reduciendo la duración de las corrientes sinápticas, previenen el bloqueo de despolarización y la desensibilización de los AChR. (1,8,15)

El síndrome de canales lentos usualmente se presenta en la primera década de vida, sin embargo, los casos severos pueden ser neonatales. Es característico el compromiso severo de los músculos cervicales, cintura escapular y músculos del antebrazo. Los músculos

oculomotores están conservados, aunque algunos pueden presentar ptosis palpebral leve asimétrica. (8)

El síndrome de canales rápidos se asocia a mutaciones de herencia autosómica recesiva en diferentes dominios de las subunidades del AChR, algunas disminuyen la afinidad por la acetilcolina, otras interfieren con la eficiencia y duración de la apertura de las compuertas del canal. Las corrientes de la placa terminal decaen rápido, la apertura del canal es muy breve y la duración y amplitud del potencial de acción de placa terminal están reducidas. (8,17)

Los pacientes con SMC por canales rápidos responden a colinérgicos 3-4 DAP y piridostigmina. Sin embargo, si la mutación introduce una carga positiva en uno de los dos sitios aniónicos de unión a la ACh, esto reduce su afinidad por la ACh que es catiónica, al grado que el paciente se vuelve refractario a los agonistas colinérgicos. (1,8)

Los anticuerpos antiacetilcolina y antimusk están indicados en casos de pacientes mayores a un año sin historia familiar de miastenia o en neonatos con artrogriposis incluso si la madre no tiene síntomas de miastenia. (8) Se ha reportado presencia de anticuerpos contra AChR en un paciente con miastenia congénita y deterioro clínico en la vida adulta. (19)

El diagnóstico clínico de SMC se complementa con los estudios de electrodiagnóstico, los SMC postsinápticos muestran una respuesta decremental en la amplitud y área del CMAP en la prueba de estímulo repetitivo de baja frecuencia (3 Hz).(8)

La EMG de fibra única, mide la inestabilidad temporal o 'jitter' en la activación individual de cada fibra muscular, con mayor sensibilidad, aunque inespecífico para detectar alteración en la transmisión a nivel de la unión neuromuscular. (8,14)

Los pacientes con síndrome de canales lentos y aquellos con sobredosis de piridostigmina presentan doble CMAP con un solo estímulo, como evidencia de sobrecarga catiónica postsináptica. (1)

El diagnóstico genético se considera el gold standard en SMC, basado en la sospecha clínica y electrodiagnóstico. Confirmar el diagnóstico genético es importantes para escoger la terapia más efectiva y evitar el daño por miopatía de placa, dado que los medicamentos que son beneficiosos en un síndrome pueden ser deletéreos en otros. (8,14)

Hay paneles moleculares de secuenciación de genes identificados en SMC. En ocasiones el diagnóstico se encuentra por secuenciación exómica completa, por ejemplo, cuando la clínica se sobrepone a miopatía congénita o distrofia cintura miembro. En estos casos las mutaciones deben ser confirmadas por secuenciación de Sanger. La secuenciación no detecta variantes en regiones no codificantes o grandes deleciones o duplicaciones, que pueden ser identificadas por microarreglos basados en hibridación genómica comparativa. A menudo, no se detectan las variantes que causan " exon skipping" o salto en el proceso de corte y empalme. (8)

Los estudios de expresión con la proteína mutante se utilizan para confirmar la patogenicidad. Estudios in vitro de la transmisión neuromuscular y estructurales con microscopía electrónica de la unión neuromuscular, se realizan para identificar nuevos genes causantes de miastenia congénita. (8)

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y evolución de una paciente con miastenia congénita por mutación en el gen CHRNE, atendida en la Fundación Santa Fe de Bogotá, durante los años 2018-2019?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Describir las características clínicas y evolución de una paciente con miastenia congénita por mutación en el gen CHRNE, atendida en la Fundación Santa Fe de Bogotá, durante los años 2018-2019.

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Reporte de caso. Descriptivo, observacional, retrospectivo.

5.2. Definición del caso:

Miastenia congénita por mutaciones en el gen que codifica para la subunidad Épsilon del receptor de acetilcolina (CHRNE) refractaria al tratamiento.

5.3. Variables

5.3.1. Variable principal

Miastenia congénita por mutaciones en gen CHRNE.

5.3.2. Variables secundarias

Edad de inicio de síntomas, edad de diagnóstico, manifestaciones clínicas (debilidad, ptosis, oftalmoparesia) y respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Definición de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento a la consulta.	Cuantitativa	Continua Razón	Años
Género	Característica que distingue hombres de mujeres.	Cualitativa	Nominal	Hombre: 0 Mujer: 1
Edad de inicio de síntomas	Tiempo en años cuando se manifestaron los primeros síntomas de la enfermedad	Cualitativa	Continua Razón	Años
Edad del diagnóstico	Tiempo en años cuando se confirmó el diagnóstico genético	Cualitativa	Continua Razón	Años
Fuerza muscular	Grado de fuerza de cada grupo muscular al examen físico, expresado en la escala MRC	Cuantitativa	Discreta	0: ninguna contracción 1: contracción muscular visible o palpable 2. Movimiento sin vencer gravedad 3. Movimiento contra gravedad 4. Movimiento contra gravedad y resistencia suave 5. Movimiento contra gravedad y

				resistencia máxima.
Ptois palpebral	Presencia de párpados caídos de manera fluctuante	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
Oftalmoparesia	Limitación de movimientos oculares por debilidad de músculos extraoculares.	Cualitativa	Nominal	No: 0 Si: 1
Respuesta clínica a tratamiento instaurado	Porcentaje de mejoría de la debilidad muscular, después de administrar medicamento, en comparación con debilidad previa al mismo tratamiento. Expresado de 0-100%	Cuantitativo	Continuo Razón	No mejoría: 0 Mejoría <25%: 1 Mejoría 26-50%:2 Mejoría 51-75%:3 Mejoría > 75%:4

5.4. Plan de análisis

Estudio tipo reporte de caso, descriptivo.

6. Aspectos éticos

Uso de datos personales

El manejo de datos se registrará bajo los principios de legalidad, finalidad, libertad, veracidad, calidad, transparencia, seguridad y confidencialidad, consignados en el Título II de la Ley 1581 de Protección de Datos Personales.

Se recopilarán datos personales como edad de la paciente, edad en que iniciaron los síntomas, manifestaciones clínicas, tratamientos que la paciente ha recibido y respuesta a los mismos. Los datos son sensibles por tratarse de una miastenia congénita, la cual genera debilidad muscular, ptosis palpebral y oftalmoparesia, una enfermedad clasificada como rara por su baja frecuencia, lo cual hace el caso identificable. El reporte incluye información de resultados de pruebas moleculares con mutaciones genéticas que ha heredado de sus progenitores.

Consideraciones Éticas: Justificación de Variables
Edad: Personal, Sensible. Identifica el caso como miastenia en paciente neonato, pediátrico o adulto.
Género: Personal, Sensible. La miastenia autoinmune es más prevalente en mujeres, sin embargo, las miastenias congénitas no tienen diferencia en prevalencia entre mujeres y hombres.
Edad de inicio de síntomas: Personal, Sensible. La edad de inicio de síntomas diferencia entre un fenotipo temprano severo y uno de inicio tardío o leve.

Edad del diagnóstico: Personal, Sensible. Las enfermedades frecuentes con un fenotipo claro, toman poco tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico. Las enfermedades infrecuentes, toman en ocasiones años para llegar al diagnóstico. En este caso la paciente tenía diagnóstico clínico de miastenia autoinmune desde los 12 años hasta los 27 años, cuando se confirmó por estudio genético una forma congénita por mutaciones en subunidad épsilon del receptor AChR.
Fuerza muscular: Personal, Sensible. Medición del grado de fuerza de cada grupo muscular al examen físico, expresado en la escala MRC. Establece el grado de severidad de la debilidad muscular.
Ptosis palpebral: Personal, Sensible. Característica principal de algunas miastenias congénitas.
Oftalmoparesia: Personal, Sensible. Característica principal de miastenias congénitas por mutación en la subunidad épsilon del receptor de acetilcolina.
Respuesta clínica a tratamiento instaurado: Personal, Sensible.

La inclusión de datos sensibles se justifica, con el propósito de reportar en la literatura médica un caso clínico de miastenia congénita de difícil diagnóstico y manejo. Teniendo en cuenta que hay más pacientes que pueden tener la misma enfermedad, que no han sido diagnosticados. Los pacientes con miastenias congénitas pueden responder a medicamentos como salbutamol, fluoxetina, quinidina, según las mutaciones que presenten. El diagnóstico y tratamiento oportuno, mejora su debilidad muscular, calidad de vida, hospitalizaciones y limitación funcional en actividades diarias.

Los roles en el equipo de investigación en cuanto al manejo de datos personales son:

Titulares: Mónica Viviana Montaña, Andrés Díaz Campos, Andrea López Cáceres

Responsables: se diligencia consentimiento informado HOS-CI-209, Versión 5.
Denominado: Reporte de caso y divulgación de información identificable para investigación, del Comité Corporativo de Ética de la Fundación Santa Fe de Bogotá. En este formato autoriza a los doctores Andrés Díaz Campos (Neurólogo especialista en neurofisiología clínica), Mónica Viviana Montaña (residente de segunda especialidad en neurofisiología clínica) y/o a la Fundación Santa Fe de Bogotá, para recibir, utilizar y divulgar la información, correspondiente al reporte de caso. Se adjunta formato de consentimiento en el que se describe: Quien va a recibir, utilizar o revelar la información y que tipo de datos van a ser divulgados.

Encargados: Mónica Montaña, Andrés Díaz.

Custodia: Los encargados, son quienes tienen acceso a la información recolectada, la van a guardar en un computador y en una cuenta privada de Google drive protegida por contraseña por 5 años posteriores a la publicación del artículo. El producto de la investigación como artículo original: reporte de caso, será publicado en una revista médica en internet, la cual puede ser leída por profesionales de la salud, investigadores o cualquier persona que tenga acceso a la revista médica en línea.

Riesgo del proyecto de investigación

Se tuvo en cuenta las regulaciones del Ministerio de Salud de Colombia en la Resolución 8430 de 1993. La presente investigación es clasificada dentro de la categoría de riesgo mínimo, por tratarse de un caso clínico de una paciente con enfermedad neuromuscular rara. El paciente es vulnerable e identificable por la baja prevalencia de la enfermedad. La paciente puede presentar manifestar síntomas psicológicos por su enfermedad y la limitación que genera en su vida diaria.

Titularidad de la información

Los titulares de los productos de investigación se establecen según el siguiente acuerdo: según el porcentaje del tiempo dedicado al trabajo y según la calidad de las contribuciones al proyecto, se catalogará que alguien pueda entrar como autor del reporte de caso.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto

7.1. Cronograma

	Meses								
Actividades	1-2	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-18
Preparación									
Ejecución									
Análisis									
Consolidación									
Presentación de Resultados									

7.2. Presupuesto

Rubros	Valor	Fuente de financiación
Horas de trabajo Investigador (50 horas)	5.000.000	Investigador
Hora de trabajo tutores (20 horas cada uno)	4.000.000	Tutores
Horas de trabajo Asesor Metodológico (10 horas)	1.000.000	Universidad – Asesor metodológico
Computador, recursos informáticos, internet, electricidad	200.000	Investigador
Total	10.200.000	

8. Resultados

8.1. PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 28 años, con padres no consanguíneos, sin antecedentes perinatales ni familiares, quien desde los 8 años presentaba ptosis palpebral, alteración de la marcha, caídas frecuentes y fatiga, con episodios intermitentes de debilidad muscular cintura-miembro que fueron manejados con inmunoglobulina endovenosa por sospecha de miastenia autoinmune. A los 12 años le realizaron prueba de tensilón que fue positiva para alteración en la unión neuromuscular y le practicaron timectomía más plicatura del diafragma por lesión del nervio frénico derecho. A los 14 años, se evidenció además oftalmoparesia bilateral probablemente desde los primeros años de vida porque la paciente nunca había referido diplopía.

Desde los 16 hasta los 26 años tuvo un periodo sin recaídas de debilidad muscular. La ptosis palpebral leve y oftalmoparesia permanecieron sin cambios significativos durante ese tiempo. Tuvo un hijo a los 24 años sin complicaciones durante el embarazo ni el parto.

Desde los 27 años reinició síntomas de fatigabilidad muscular, recibió piridostigmina, azatioprina y deflazacort. Tuvo mejoría leve con piridostigmina a dosis bajas y empeoramiento al aumentar la dosis. Ha presentado múltiples crisis de disnea en reposo, disfonía ó afonía, disfagia y debilidad proximal en las extremidades (predominio miembros superiores) y en flexores de cuello, con frecuencia promedio cada 3 meses, en ocasiones asociadas algunas a infecciones respiratorias altas o sin presencia de un desencadenante claro.

En algunas de las hospitalizaciones con necesidad de soporte ventilatorio no invasivo, durante las crisis recibió manejo con plasmaféresis en al menos 1 evento y con mayor frecuencia inmunoglobulina endovenosa, presentando mejoría en el patrón respiratorio (presión inspiratoria y espiratoria máximas) y en la fuerza muscular tanto bulbar como de musculatura proximal, sin embargo, la respuesta es transitoria y tiende a la recurrencia en los síntomas.

Al examen físico presenta ptosis palpebral bilateral leve, reflejos pupilares normales, oftalmoplejia en rectos superiores y laterales, paresia de oblicuos superiores y rectos inferiores, simetría facial con leve debilidad de orbicularis oculi y oris, elevación incompleta del paladar, voz nasal. La fuerza según el Medical Research Council score (MRC) en flexores de cuello 3, extensores de cuello 5. Miembros superiores (bilateral) deltoides 4, biceps brachii 4+, triceps brachii 5, extensor común de los dedos 5, primer interóseo dorsal 5. Miembros inferiores: iliopsoas 3+, cuadriceps 4+, tibial anterior y gastrocnemios 5 bilateral, glúteo máximo 4. Reflejos miotendinosos 1+ en las 4 extremidades.

El test de estímulo repetitivo de baja frecuencia (3 Hz) mostró decremento en amplitud: 22,3-27,3 % y decremento en área: 21,2 – 26,3% ([Imagen 1](#)) y la electromiografía de fibra única fue anormal con un MCD 88,4 ms y porcentaje de bloqueo: 42%. ([Imagen 2](#))

Imagen 1: Test de estímulo repetitivo de baja frecuencia (3 Hz)

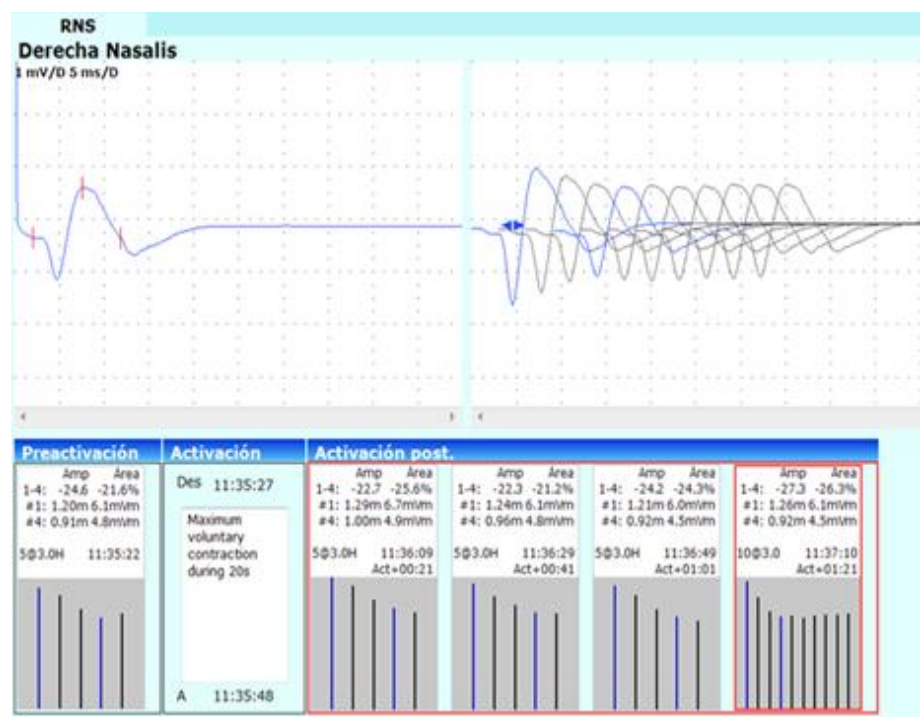
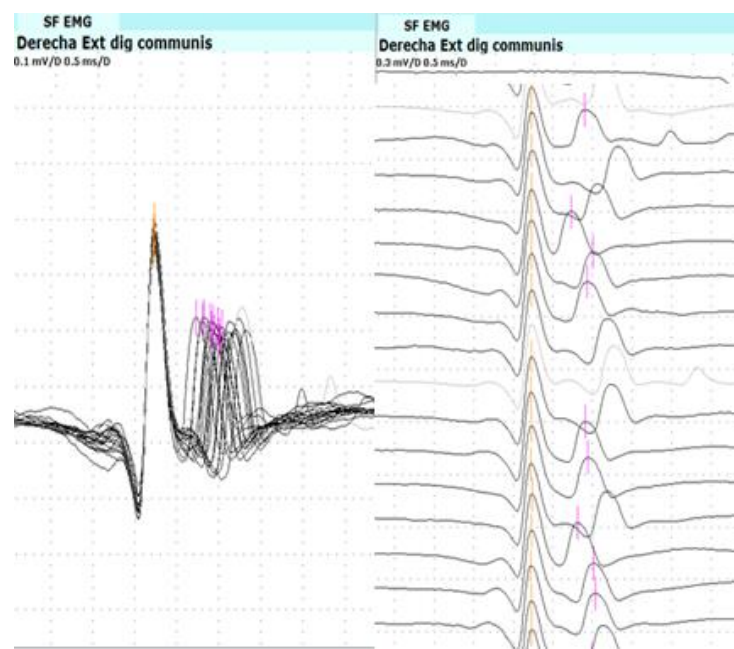


Imagen 2: EMG de fibra única



Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (de unión, bloqueadores y moduladores) fueron negativos a los 12, 27 y 28 años. Anticuerpos antiMuSK negativos. Los laboratorios hemograma, transaminasas, VDRL, TSH, electrolitos, uroanálisis, Vit B12, Ácido Fólico y tomografía de cráneo simple fueron normales.

Se realizó un panel de 18 genes asociados a síndromes miasténicos congénitos mediante NGS (Next Generation Sequencing) en el secuenciador MiSeq (Illumina) donde se reportaron dos variantes patogénicas NM_000080.4:c.344+2T>G, NM_000080.4:c.342delC y una variante probablemente patogénica NM_000080.4:c.917G>T en el gen CHRNE localizado en el cromosoma 17 en la citobanda 13.2, estas variantes fueron clasificadas siguiendo los criterios de la ACMG.(1) y posteriormente fueron validadas por secuenciación de Sanger.

(Tabla 2)

La variante NM_000080.4:c.344+2T>G es una SNV(single Nucleotide Variant) se localiza en una región intrónica que modifica el splicing de la proteína, la segunda variante patogénica NM_000080.4:c.342delC es una delección localizada en el exón 4 que genera un desplazamiento del marco de lectura (mutación frameshift) al cambiar una asparagina por lisina produciendo un codón de parada prematuro. La tercera variante NM_000080.4:c.917G>T es una variante missense que produce un cambio de una arginina por una metionina. Las tres variantes fueron reportadas en estado heterocigoto en nuestra paciente, sin embargo, variantes patogénicas tanto homocigotas como heterocigotas

compuestas a lo largo del gen CHRNE (OMIM 608931) han sido asociadas al síndrome miasténico congénito.

Tabla 2: Variantes reportadas en el gen CHRNE, cromosoma 1.

HGVS	Localización	Tipo de variante	Clasificación
NM_000080.4:c.344+2T>G	Intrón 4 de 11 Posición 2 de 129 (splicing-ACMG, splicing, intronic)	Variante Splicing	Patogénica
NM_000080.4:c.342delC p.Asn114LysfsTer23	Exón 4 de 12 Posición 108 de 110 (splicing, coding, NMD)	Delección / Cambio de lectura frameshift	Patogénica
NM_000080.4):c.917G>T (p.Arg306Met)	Exón 8 de 12 Posición 115 de 115 (splicing-ACMG, splicing, coding)	Missense	Probablemente patogénica

La paciente recibió piridostigmina a 30mg cada 6 horas y salbutamol oral hasta 2mg cada 8 horas con mejoría parcial de la debilidad muscular, sin embargo, ha continuado presentando fluctuaciones y episodios intermitentes de disnea, fatiga y deterioro respiratorio. Durante las hospitalizaciones ha requerido ventilación no invasiva y ha mostrado respuesta a la administración de inmunoglobulina endovenosa, con mejoría de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas.

8.2. DISCUSION

Los SMC son enfermedades genéticas causadas por transmisión anormal de la señal a nivel de la unión neuromuscular, por defecto en una o múltiples proteínas que son importantes en el desarrollo o mantenimiento de la placa terminal. (1)

El receptor muscular nicotínico de acetilcolina: AChR es una proteína integral de membrana compuesta por 5 subunidades, 2 alfa, 1 beta, 1 delta y 1 épsilon. Las cuales conforman un canal central permeable a cationes. Los receptores se concentran en las crestas de los pliegues en la unión neuromuscular. Los receptores embrionarios tienen una subunidad gamma en lugar de la épsilon. (7) El cambio de forma embrionaria a la del adulto, ocurre durante las primeras dos semanas del periodo neonatal. (16)

Las mutaciones en los genes que codifican para las subunidades del receptor de AChR causan hasta un 75-80% de los SMC. Un 40-50% de éstas corresponden a la subunidad Épsilon. En dichos pacientes se ha encontrado persistencia de las subunidades Gamma (γ) después del periodo neonatal, en bajo grado, como compensación parcial de la función deficiente de la subunidad épsilon (ϵ). (2)

Los genes que codifican las subunidades α (CHRNA1), δ (CHRND), γ (CHRNA1), γ (CHRNA1) se encuentran en el cromosoma 2q y las subunidades β (CHRNA1) y ϵ (CHRNA1) en el cromosoma 17p. (8)

Engel clasifica las alteraciones del AChR en las que causan deficiencia primaria del receptor por su baja expresión y las que modifican la cinética del canal iónico del receptor (síndrome de canales lentos y el síndrome de canales rápidos). (17)

La deficiencia primaria del receptor es la más frecuente, causada por mutaciones recesivas en los genes que codifican para las subunidades α , β , δ , ϵ . Los estudios morfológicos de la placa terminal muestran reducción hasta del 90% en la expresión de los receptores AChR en los pliegues de la unión neuromuscular. Estudios in vitro muestran potenciales miniatura de placa terminal muy disminuidos y canales con apertura de larga duración y baja amplitud característicos de la AChR fetal. (1,8)

Los pacientes con mutaciones null o de baja expresión en ambos alelos de las subunidades CHRNA1, CHRNB o CHRND son infrecuentes y cuando aparecen, los pacientes son severamente afectados a edad temprana. (1,6,8)

En la deficiencia de AChR por mutaciones CHRNE, los principales síntomas presentes desde la infancia son: ptosis palpebral, oftalmoparesia que se convierte en fija, debilidad de la musculatura bulbar y proximal en las extremidades, (8,9) hallazgos que presentaba nuestra paciente. Los pacientes con mayor expresión clínica tienen además retraso en desarrollo motor, debilidad de musculatura respiratoria y escoliosis tempranas. (1)

Al comparar las manifestaciones clínicas de la paciente reportada, se encuentran algunas características comunes con los demás pacientes con mutaciones en el gen CHRNE por deficiencia del receptor reportados en la literatura.

Natera-de Benito D, et al. Describen 9 miembros de 2 familias gitanas, con mutación $\epsilon 1267\text{delG}$ con desplazamiento en el marco de lectura, con fenotipo oftalmoplejia, ptosis bilateral, paladar arqueado, debilidad facial, bulbar, cervical y proximal en extremidades, algunos con curso progresivo y pérdida de deambulación y otros con curso fluctuante. Reporta casos con respuesta parcial a piridostigmina e incluso algunos refractarios. (6)

Sadeh et al, reportan 2 pacientes con mutación épsilon y crisis respiratorias durante la infancia que requirieron soporte ventilatorio, exacerbaciones precipitadas por infecciones respiratorias, fiebre o sin factores asociados. Una de ellas, con fluctuaciones y múltiples crisis con empeoramiento de deglución, incremento en debilidad y de parálisis de oculomotores, seguidos de mejoría espontánea. (18)

El curso clínico con exacerbaciones y recuperaciones ha sido descrito en Miastenia Congénita por CHRNE, COLQ y en DOK-7. (6)

Por las fluctuaciones se asemeja a miastenia autoinmune, Sadeh et al, presentan dos casos tratados con inmunoterapia, similar a la paciente reportada en este caso. La primera de ellas con ptosis, oftalmoplejía, debilidad generalizada, episodios de debilidad en la niñez, falta de falta de aire, hospitalizaciones por neumonía, recibió prednisolona y timectomía a los 16 años, requirió silla de ruedas a los 28 años. Tuvo leve respuesta a piridostigmina, con salbutamol recuperó marcha independiente y mejoró fuerza, sin obtener cambios en ptosis y oftalmoplejía. La segunda paciente tuvo ptosis, oftalmoparesia y debilidad facial, sospecharon miastenia autoinmune porque tuvo mejoría con prednisolona a dosis alta que recibió por asma, por tanto, le adicionaron azatioprina e inmunoglobulina sin respuesta, lo que orientó el diagnóstico a SMC. Adicionaron salbutamol 2mg TID, con mejoría significativa en fuerza de extremidades, sin cambio en oftalmoplejía ni debilidad facial.(18)

Se ha reportado variaciones en los síntomas de SMC en respuesta a cambios hormonales durante la pubertad, embarazo y post parto. (20) Sadeh et al reportan una paciente quien mejoró durante el embarazo y empeoró en postparto. En el grupo de Roma, una mujer empeoró en el embarazo.(6) La paciente en este caso tuvo mejoría durante el embarazo y post parto. Las hormonas sexuales, estrógenos y progestágenos influyen en la expresión de receptores colinérgicos, el tamaño de las fibras musculares, su excitabilidad y el acoplamiento activación-contracción. (21)

Santos et al, reportan un paciente con miastenia congénita, con empeoramiento de debilidad a los 34 años, a quien le encontraron hiperplasia del timo por tac de tórax, confirmado por

histología. Le realizaron timectomía, seguido de tiroidectomía por carcinoma papilar de tiroides con extensión a ganglios linfáticos. Plantean la coexistencia de miastenia congénita y autoinmune seronegativa con hiperplasia tímica. También comparan con otros casos reportados de miastenia autoinmune seropositiva en pacientes con enfermedades neuromusculares como miotonía congénita y distrofia miotónica. (22)

Croxen et al, reportan una mujer con miastenia congénita por mutaciones heteroalélicas en el extremo N terminal de la subunidad épsilon, quien presentó a los 34 años, aumento de debilidad muscular y seropositividad de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Los anticuerpos se unían a la subunidad alfa de las isoformas fetal y adulta del receptor de acetilcolina. Ambos alelos mutados generaban una proteína corta, con péptidos no funcionales, por lo cual la transmisión neuromuscular dependía de la persistencia de la subunidad gamma fetal. Es importante que el empeoramiento ocurrió después de 3 embarazos, que puede estar a favor del desarrollo de anticuerpos contra la forma fetal AChR. El HLA-DR3-B8-A1 de la paciente se asociaba a miastenia gravis. Sugieren sospechar miastenia gravis cuando un paciente con SMC presenta deterioro clínico. (19)

En la paciente reportada, en nuestro caso, el ascenso de salbutamol por vía oral ha sido lento por baja tolerabilidad, por efectos como temblor y taquicardia, la respuesta clínica a salbutamol en corto y mediano plazo ha sido parcial.

Por manifestaciones clínicas, la paciente presentada en este artículo, se ha comportado como miastenia congénita CHRNE probablemente por deficiencia primaria del receptor de acetilcolina, la refractariedad a agonistas colinérgicos podría explicarse por baja expresión del receptor o desensibilización del mismo. La herencia autosómica recesiva con pacientes heterocigotos compuestos, es la más frecuentemente reportada en mutaciones CHRNE.

Los síntomas están a favor de CMS, a pesar que las tres variantes están reportadas como heterocigotas, por lo que nuestra hipótesis es que las variantes se encuentran en alelos diferentes, lo que hace que la expresión de este gen se encuentre comprometida y la paciente manifieste la enfermedad.

En este caso es importante hacer un estudio de segregación que ayude a determinar con exactitud la posición de las variantes reportadas, el compromiso que causan y confirmar así el mecanismo de herencia autosómico recesivo (heterocigoto compuesto).

A pesar del manejo con piridostigmina y salbutamol, la paciente sigue presentando fluctuaciones con recaídas respiratorias, con recuperación tras administración de dosis bajas de inmunoglobulina IgG endovenosa. Lo cual plantea la coexistencia clínica de miastenia congénita y miastenia autoinmune seronegativa, o un efecto de “up-regulation” del receptor de acetilcolina inducido por la inmunoglobulina, sin embargo, este efecto no ha sido probado in vitro.

9. Referencias

1. Engel A. Congenital Myasthenic Syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(1):92–101.
2. Harper CM. Congenital Myasthenic Syndromes. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2009;15(1):63–82.
3. Koenigsberger, M.R., Pascual JM. Síndromes miasténicos del neonato. *Rev Neurol*. 2002;34(1):47–51.
4. Pareja M. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia. *CES Derecho* [Internet]. 2017;8(2):231–41. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesd/v8n2/v8n2a03.pdf>
5. Abicht A, Müller J S LH. Congenital Myasthenic Syndromes. 2003 May 9 [Updated 2016 Jul 14]. In: Adam MP, Ardinger HH PR, editor. *GeneReview*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993-2019; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/>
6. Natera-de Benito D, Domínguez-Carral J, Muelas N, Nascimento A, Ortez C, Jaijo T, et al. Phenotypic heterogeneity in two large Roma families with a congenital myasthenic syndrome due to CHRNE 1267delG mutation. A long-term follow-up. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2016;26(11):789–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.08.005>
7. Ruff, R.L. R, P. Faster, slower, but never better. Mutations of the skeletal muscle acetylcholine receptor. *Neurology*. 2012;79:404–5.
8. Engel, A., Shen, X. M., Selcen, D., Sine S. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(4):420–34.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.227>

9. Ramos, T., Ruthes, H., Bigolin S. Congenital myasthenia and external ophthalmoplegia. *Arq Brass Oftalmol* [Internet]. 2001;64(1):477–80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541001701201>
10. Zhu, H., Grajales-Reyes, E., Vázquez, V., Robinson, K., Pytel, P., Báez C. Fluoxetine is neuroprotective in slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Exp Neurol*. 2015;270(1):88–94.
11. Kumar RsS, Kuruvilla A. Repetitive compound muscle action potentials in electrophysiological diagnosis of congenital myasthenic syndromes: A case report and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2010;13(2):139–41. Available from: <http://www.annalsofian.org/text.asp?2010/13/2/139/64645>
12. Castro, T., Guerrero, P., Mateus H. Análisis clínico-molecular en una paciente con miastenia congénita. *Iatreia* [Internet]. 2010;23(4S):37. Available from: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/8152>
13. MINSALUD COLOMBIA. SISPRO Sistema Integral de Información de la Protección Social. <http://www.sispro.gov.co/Pages/Contruya%20Su%20Consulta/Prestaciones.aspx>. 2018.
14. Nicole S, Azuma Y, Bauché S, Eymard B, Lochmüller H, Slater C. Congenital Myasthenic Syndromes or Inherited Disorders of Neuromuscular Transmission: Recent Discoveries and Open Questions. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):269–84.
15. Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:46.
16. Missias AC, Chu GC, Klocke BJ, Sanes JR, Merlie JP. Maturation of the acetylcholine receptor in skeletal muscle: Regulation of the AChR γ -to- ϵ switch. *Dev Biol*. 1996;179:223–38.

17. Engel AG. Genetic basis and phenotypic features of congenital myasthenic syndromes [Internet]. 1st ed. Vol. 148, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. 565–589 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00037-5>
18. Sadeh M, Xin-Ming S EA. Beneficial effect of albuterol in CMS with epsilon subunit mutations. Muscle Nerve. 2012;44(2):289–91.
19. Croxen, R., Vincent, A., Newson-Davis, J., Beeson D. Myasthenia gravis in a woman with congenital AChR deficiency due to E subunit mutations. Neurology. 2002;58(10):1563–5.
20. Edmundson C, Guidon AC. Neuromuscular Disorders in Pregnancy. Semin Neurol. 2017;37(06):643–52.
21. Sieck GC, Mantilla CB. Influence of sex hormones on the neuromuscular junction. Adv Mol Cell Biol. 2004;34:183–94.
22. Santos E, Moreira I, Coutinho E, Gonçalves G, Lopes C, Lopes Lima J, et al. Congenital myasthenic syndrome due to mutation in CHRNE gene with clinical worsening and thymic hyperplasia attributed to association with autoimmune-myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2015;25(12):928–31.

10. Anexos

10.1. Anexo 1. Consentimiento informado

INSTRUCTIVO CONSENTIMIENTO INFORMADO

**REPORTE DE CASO Y DIVULGACIÓN DE
INFORMACIÓN IDENTIFICABLE PARA
INVESTIGACIÓN**

HOS-CI-209
Versión 5



**Comité Corporativo de Ética en
Investigación**

TÍTULO: MIASTENIA CONGENITA POR MUTACION DEL GEN CHRNE. Reporte de caso y Revisión de la Literatura

INVESTIGADOR (AUTOR): DR. ANDRES DIAZ CAMPOS - DRA MONICA MONTAÑA

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DEL INVESTIGADOR (AUTOR): Cra 7 # 117 – 15 Torre Expansión 7° piso Neurología – Tel 6030303 Ext 5208

SITIO/DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN: Fundación Santa Fe de Bogotá – Departamento de Neurología – Sección de Neurofisiología.

El objeto de este consentimiento es que usted nos de su autorización para que su caso clínico sea conocido por otros miembros de la salud o investigadores y para su aceptación de la manera como se usará la información respecto de su identificación.

Sabemos que su información y la de su salud son privadas y estamos comprometidos a proteger la confidencialidad de dicha información. Nos gustaría describir lo que ocurrió durante parte de su atención en salud como un "caso clínico". El documento se llama "Reporte de caso" y es una breve descripción en un artículo de los detalles sobre su enfermedad o tratamiento.

Debido a la necesidad de proteger su privacidad, debemos obtener su permiso antes de que podamos usar, divulgar o compartir la información. Esta forma nos da ese permiso y nos ayuda a asegurar que usted este enterado de forma correcta de cómo se usará o divulgará esta información. Por favor, lea atentamente la siguiente información antes de firmar este formulario. Cualquier pregunta que pueda tener sobre este formulario o sus usos por favor contacte al Dr. Andrés Díaz Campos _____ Teléfono: 6030303 ext 5208 - Cel 3008751275

Usted puede decidir firmar o no firmar este formulario. Si decide no dar su permiso y no firma este formulario, su información no se puede utilizar. Sea cual sea la elección que realice, no va a tener un efecto sobre su atención médica usual

¿Quién va a revelar, recibir y/o utilizar la información?

Esta forma autoriza al doctor Dr. Andrés Díaz Campos, Dra. Mónica Montaña y/o a la Fundación Santa Fe de Bogotá para divulgar, utilizar y recibir la información de acuerdo a:

- Los autores del artículo encargados de revelar su información son:
Doctor Andrés Díaz Campos _____ Especialista en Neurología – Neurofisiología Clínica
- La información del artículo será recibida o utilizada por el equipo de redacción de las revistas médicas o personal reunido en una conferencia.

- La información también puede ser recibida o utilizada por cualquier persona (normalmente los proveedores de atención en salud o investigadores) que puedan leer el informe o asistan a dichas reuniones.
- El texto y las fotos o vídeos publicados en el artículo estarán disponibles gratuitamente en Internet y podrán ser vistos por el público en general. Las imágenes, videos y textos también pueden aparecer en otros sitios web o en forma impresa.
- La información de su caso será conocida por los miembros y el personal del Comité Corporativo de Ética en Investigación quienes revisarán los aspectos éticos del artículo con quienes se podrá contactar si cree que sus derechos son vulnerados: comiteinvestigativo@fsfb.org.co Tel 6030303 Ext 5402

¿Qué información se utilizará o será revelada?

Solo la información mínima necesaria requerida para describir el caso, por ejemplo, las notas clínicas de las fechas, resultados del laboratorio e imágenes diagnósticas de las fechas enero 2017_a_agosto 2020.

Sin embargo, puede haber detalles específicos únicos, en fotografías y otras imágenes, que podrían ser identificables, por lo tanto, el anonimato completo no está garantizado.

CONSENTIMIENTO

Al firmar este formulario de autorización de publicación del reporte de su caso descrito en un artículo, usted otorga permiso para el uso y / o divulgación de su información de salud protegida y la información de identificación descrita anteriormente. Por lo anterior le solicitamos que verifique la siguiente información si ha sido clara para usted y si está de acuerdo con ella:

☒ El propósito de los usos y divulgaciones que usted está autorizando es permitir la publicación o presentación pública de su caso clínico con fines académicos y de investigación pero a través de sitios web puede traducirse a otros idiomas o utilizarse con fines comerciales. Esta información no puede ser divulgada o utilizada sin su autorización. En ningún momento se divulgará su nombre, documento de identificación, seguro médico o datos postales.

☒ Se le ha explicado los detalles de mi información de salud protegida que estará incluida en el documento "Reporte de Caso" que será publicado como un artículo. Usted tiene derecho a negarse a firmar esta autorización. El cuidado de su salud, el pago de su atención médica y sus beneficios de atención de salud no serán afectados, si usted no firma este formulario.

☒ Si usted firma esta autorización, usted tendrá el derecho a retirarla en cualquier momento antes de su publicación y con previo aviso al autor del mismo. Sin embargo, si el reporte de un caso ya ha sido publicado o presentado, esto no puede ser modificado. Si retira el permiso antes de que se presente o se publique el informe de caso, dejaremos de publicarlo o presentarlo. Esta autorización no expirará a menos que sea retirada. Para cancelar esta autorización, por favor comuníquese con el autor Dr. Andrés Díaz Campos Tel. 6030303 ext 5208 y entréguele su notificación por escrito.

☒ Usted tiene derecho a recibir una copia de este formulario después de haber firmado.

☒ Usted tiene derecho a recibir una copia del reporte de caso descrito en el artículo que será publicado.

☒ Usted no recibirá ninguna compensación por permitir la publicación de su información de salud protegida detallada en el documento de reporte de caso presentado como un artículo, del cual recibió una copia.

☒ Por lo tanto declaro que he leído y entendido perfectamente lo anterior y que me encuentro en capacidad de expresar mi consentimiento para dicha publicación en forma libre y voluntaria.

☒ Una copia de este Informe de Consentimiento estará disponible para revisión por el Editor de la revista.

El presente documento se firma BOGOTÁ a los 11 días del mes de AGOSTO del año 2020

Paciente

Firma

Nombre Ana Milena Cuello Cabredes

Documento de identidad 1015421410

Dirección y teléfono del paciente Cra 69 F#65-89

Fecha 11-08-2020

Representante Legal Autorizado

Firma _____

Nombre _____

Documento de identidad _____

Relación con el paciente _____

Fecha _____

Autor del reporte de caso.

Firma

Nombre Andrés Díaz Campos

Firma:

Nombre Mónica Viviana Montaña Buenaventura

1.2. Anexo 2 Comité de ética

MEMORANDO DE REVISIÓN



Autor Reporte de Caso: Dr. Andrés Díaz Campos
Neurólogo – Neurofisiología Clínica

Co-Autor: Dra. Mónica Montaña Buenaventura

Ref.: Miastenia congénita postsináptica por mutaciones en el gen CHRNE: Reporte de caso y revisión de literatura

Fecha: 02 de septiembre de 2020

CCEI-12445-2020

El informe de caso presentado se define como un análisis retrospectivo de 1 paciente, que es ilustrativo y está destinado a desarrollar información para ser compartida con fines médicos o educativos.

El caso presentado cuenta con la confidencialidad de la información en referencia a la no inclusión de ninguna identificación del paciente o información privada que lo pueda identificar y cuenta con la autorización del paciente definido a través del Informe de Consentimiento revisado por este Comité, cumpliendo así con la lista de identificadores únicos de acuerdo a la HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act) para su publicación.

En coherencia con las definiciones de investigación del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos - DHHS - este reporte de caso no requiere aprobación como investigación formal, puesto que no cuenta con elementos de investigación sistemática. De acuerdo a nuestras políticas Institucionales, este Comité aprueba la información para ser usada y divulgada a nombre de la Fundación Santa Fe de Bogotá.

KLAUS MIETH
Presidente
Comité Corporativo de Ética en Investigación
Telefax 6030303 Ext. 5402
comiteinvestigativo@fsfb.org.co