



## Neurology perspectives



### 20424 - AUSENCIA DE MUTACIONES PATOGENICAS Y FUERTE ASOCIACIÓN CON HLA-DRB1\*11:01 EN PACIENTES JÓVENES NO EXPUESTOS A ESTATINAS CON MIOPATÍA NECROTIZANTE ANTI-HMGCR

Llansó Caldentey, L.<sup>1</sup>; Segarra Casas, A.<sup>2</sup>; Domínguez González, C.<sup>3</sup>; Malfatti, E.<sup>4</sup>; Kapetanovic, S.<sup>5</sup>; Rodríguez Santiago, B.<sup>2</sup>; de la Calle, O.<sup>6</sup>; Blanco, R.<sup>7</sup>; Dobrescu, A.<sup>8</sup>; Nascimento, A.<sup>9</sup>; Paipa, A.<sup>10</sup>; Hernández Laín, A.<sup>11</sup>; Jou, C.<sup>12</sup>; Mariscal, A.<sup>6</sup>; González Mera, L.<sup>10</sup>; Arteché, A.<sup>13</sup>; Lleixà, C.<sup>7</sup>; Caballero Ávila, M.<sup>14</sup>; Carbayo, Á.<sup>14</sup>; Vesperinas, A.<sup>14</sup>; Querol, L.<sup>14</sup>; Gallardo, E.<sup>14</sup>; Olivé, M.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Unidad Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>2</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>4</sup>Service d'Histologie. FHU SENE. Hôpital Mondor; <sup>5</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Basurto-Basurtuko Unibertsitate Ospitalea; <sup>6</sup>Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>7</sup>Servicio de Neurociencias. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>8</sup>Servicio de Neurogenética. Craiova University Hospital; <sup>9</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Sant Joan de Déu; <sup>10</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>11</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>12</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sant Joan de Déu; <sup>13</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>14</sup>Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

#### Resumen

**Objetivos:** La miopatía necrotizante inmunomediada anti-HMGCR es una miositis generalmente asociada a exposición a estatinas. Existe un fenotipo en individuos jóvenes no expuestos a estatinas con curso crónico que simula una distrofia de cinturas. Nuestro objetivo es expandir la caracterización de este e investigar una posible predisposición genética a la producción de autoanticuerpos basándonos en la hipótesis de que la sobreexpresión/deslocalización de la enzima HMGCR aumenta su inmunogenicidad.

**Material y métodos:** Cohorte retrospectiva de 11 pacientes jóvenes sin exposición a estatinas con miopatía anti-HMGCR y panel de genes de miopatías negativo. Se incluyeron datos clínicos y de laboratorio, respuesta a tratamiento, resonancia y biopsia muscular. Se realizó exoma completo (WES) con análisis dirigido de 40 genes relacionados con la biosíntesis del colesterol y análisis de haplotipo. Se evaluó la expresión de HMGCR en las biopsias musculares disponibles (n = 3), comparando con músculo control.

**Resultados:** El 90,9% (10/11) eran mujeres, presentaban altos niveles de CK (> 1000 U/L) y debilidad proximal progresiva. Edad de debut 3-25 años; frecuente retraso diagnóstico y seguimiento prolongado (10-35 años). El análisis de WES no identificó variantes patogénicas. El HLA reveló una alta proporción del alelo DRB1\*11:01 comparado con la población general (60 vs. 13,7%; p = 0,0009). No observamos sobreexpresión ni deslocalización de HMGCR en músculo de pacientes.

**Conclusión:** No identificamos mutaciones en genes involucrados en la biosíntesis del colesterol que puedan desencadenar la respuesta humoral anti-HMGCR, ni aumento de expresión del antígeno en músculo. Hay una fuerte asociación con el HLA-DRB1\*11:01 al igual que en pacientes adultos expuestos a estatinas, lo que sugiere una predisposición inmunogénica independiente de la exposición a estatinas.