



## 22380 - CUANDO LA SENATAXINA FALLA: EXPLORANDO EL IMPACTO MOLECULAR Y DIVERSIDAD FENOTÍPICA

Fernández Fraile, S.; Canneti Heredia, B.; Lorenzo Martínez, M.; Arias Gómez, M.; Pardo Fernández, J.; Quintans Castro, B.

Servicio de Neurología. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago.

### Resumen

**Objetivos:** Mutaciones en el gen SETX (NM\_015046.7) afectan a la transcripción y reparación del ADN, causando ataxia con apraxia oculomotora (AOA2) y enfermedad de motoneurona precoz (ALS4). Presentamos una serie de 6 casos que ilustran la variabilidad fenotípica asociada a SETX.

**Material y métodos:** Cinco de los pacientes debutaron en la adolescencia y uno en la infancia, todos con dificultades en la marcha. En la exploración, cuatro presentaban pie cavo, amiotrofia y arreflexia, apraxia oculomotora y signos de disfunción cerebelosa. Dos de ellos, además, corea. En el último caso, tetraparesia progresiva de predominio distal, amiotrofia y arreflexia. Se llevó a cabo secuenciación masiva de panel y confirmación con una segunda técnica molecular según el caso.

**Resultados:** Los cuatro primeros pacientes (dos de ellos hermanos) presentaban elevación de alfafetoproteína, atrofia cerebelosa en RM y polineuropatía en EMNG. El análisis genético identificó variantes patogénicas/probablemente patogénicas en SETX compatibles con diagnóstico de AOA2: delección homocigota del exón 7, delección c.5308\_5311del (p.Glu1770Ilefs\*15) en homocigosis y un heterocigoto compuesto para c.3457del (p.Cys1153Valfs\*5) y c.6139G>T (p.Gly2047Cys). El quinto caso, hiperintensidad del tracto corticoespinal en RM y una VUS en heterocigosis, c.4187A>G (p.Tyr1396Cys), compatible con ALS4. En el sexto paciente, patrón neurógeno en EMG y variante heterocigota probablemente patogénica, c.1165\_1167del (p.Leu389del), como potencial causa de atrofia muscular espinal distal (AMEd).

**Conclusión:** Mutaciones en SETX conllevan gran diversidad de manifestaciones clínicas, desde AOA2, ALS4 y, posiblemente, AMEd, con formas de herencia diferentes. Es fundamental conocer este espectro e interpretar el estudio genético para un diagnóstico preciso.