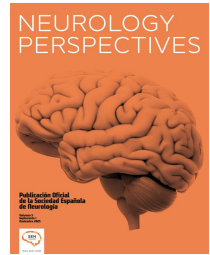




Neurology perspectives



23093 - RENDIMIENTO DEL REANÁLISIS SISTEMÁTICO DEL EXOMA EN PACIENTES CON FENOTIPO DE NEUROPATÍA HEREDITARIA TIPO CHARCOT-MARIE-TOOTH SIN CAUSA GENÉTICA IDENTIFICADA

Ortega López, S.¹; Jiménez Jiménez, J.²; Tárrega, M.³; Sivera, R.²; Sevilla, T.²; Martí, P.¹

¹Unidad de Patología Neuromuscular. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ²Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; ³Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Resumen

Objetivos: Las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) han revolucionado el diagnóstico de enfermedades mendelianas. No obstante, un porcentaje relevante de pacientes con fenotipo de neuropatía hereditaria tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT) permanece sin diagnóstico genético tras un primer análisis de exoma completo (WES). Diversos estudios han demostrado que el reanálisis periódico del exoma mejora el rendimiento diagnóstico, objetivo que buscamos comprobar en nuestra serie de pacientes CMT.

Material y métodos: Se reanalizaron 104 exomas no concluyentes de pacientes con sospecha clínica de CMT procedentes del servicio de Neurología. Se excluyeron seis casos (5,8%) por imposibilidad de continuar estudio. En los 98 restantes se realizó una reevaluación clínica y un reanálisis bioinformático completo, utilizando un algoritmo actualizado con los 1.278 genes asociados a patología neuromuscular hasta 2024. Se incorporaron bases de datos actualizadas, criterios ACMG y predictores *in silico*. Se realizaron estudios de segregación familiar en todos los casos.

Resultados: Se identificaron genes candidatos en 28 pacientes (28,6%), con un total de 32 variantes en genes asociados a neuropatías hereditarias, todas compatibles con el fenotipo clínico y el patrón de herencia. Los genes más frecuentemente implicados fueron VWA1 (11%), ITPR3 y DNM2 (7% cada uno), seguidos por HADHA, OPA1, SPTAN1, SYNE1, SLC12A6, NEFL, NARS1 y otros, cada uno con una frecuencia del 3,6%.

Conclusión: El reanálisis sistemático del exoma incrementa la tasa diagnóstica en pacientes con fenotipo de CMT sin causa genética previa, mejorando la precisión diagnóstica. Esta estrategia permite identificar variantes no detectadas en el análisis inicial y contribuye al consejo genético y al manejo clínico.