



22267 - VARIABILIDAD FENOTÍPICA ASOCIADA A LA VARIANTE TWNK C.1070G>C (P.ARG357PRO): DOS HERMANOS CON OEP Y MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DIVERGENTES

del Pino Tejado, L.; Alungulese, A.; Catalina Álvarez, I.

Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Resumen

Objetivos: Las enfermedades mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de trastornos neuromusculares. Entre ellas, la oftalmoplejía externa progresiva (OEP) es una de las formas más representativas, caracterizada por la afectación selectiva de los músculos oculomotores.

Material y métodos: Presentamos dos hermanos con OEP, portadores en heterocigosis de la variante TWNK c.1070G>C (p.Arg357Pro), clasificada como probablemente patogénica.

Resultados: Ambos debutaron hacia los 60 años y presentan una OEP como manifestación común. El hermano mayor desarrolló ptosis bilateral con oftalmoparesia casi completa, debilidad facial, cervical y de cinturas. Años más tarde presentó progresión de la sintomatología previa, asociando diplopía, empeoramiento de la oftalmoparesia y disfagia, con maniobras de fatigabilidad positivas. Fue diagnosticado de una *miastenia gravis* seropositiva, con anticuerpos frente al receptor de acetilcolina y estudio neurofisiológico alterado. El hermano menor presenta ptosis bilateral y oftalmoparesia progresiva. Además, presenta debilidad de cinturas de carácter leve y disfagia, sin afectación de la musculatura facial. De manera paralela desarrolló un parkinsonismo, además de deterioro cognitivo leve. El PET cerebral mostró hipometabolismo global. El EMG evidenció cambios miopáticos proximales. La biopsia muscular mostró hallazgos compatibles con miopatía mitocondrial. El estudio genético mostró la misma variante.

Conclusión: Las mutaciones en TWNK se asocian con OEP, con herencia autosómica dominante. Este caso familiar ilustra la heterogeneidad clínica asociada a una misma variante genética, con fenotipos que incluyen afectación neuromuscular clásica, síntomas extrapiramidales y deterioro cognitivo. Además, la coexistencia con una *miastenia gravis* en uno de los hermanos refuerza la hipótesis de que el daño muscular crónico en miopatías hereditarias podría inducir respuestas inmunomediadas secundarias.