

neurofisiológicas del sistema nervioso periférico diferentes, mostrando resultados positivos en 8 de ellos. La electromiografía y los potenciales motores evocados fueron las pruebas más habitualmente realizadas y con resultados más positivos.

**Conclusión:** La terapia mediante FES es un método eficaz para mejorar diversos parámetros neurofisiológicos del nervio periférico de las extremidades en personas con ACV. Más ensayos clínicos son necesarios para confirmar los presentes resultados.

## 18641. FATIGA Y OCUPACIÓN: COMPRENDIENDO LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Rodríguez Menéndez, S.<sup>1</sup>; Martínez Piédrola, R.<sup>2</sup>; Pérez de Heredia Torres, D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Clínica Universitaria INYPEMA;

<sup>2</sup>Departamento de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Rehabilitación y Medicina Física. Universidad Rey Juan Carlos.

**Objetivos:** Analizar la influencia que tiene la fatiga (cognitiva-social-motora) en el rendimiento ocupacional de personas con diagnóstico de EM, así como identificar posibles diferencias entre los diferentes tipos de EM.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo observacional a personas con diagnóstico de esclerosis múltiple según criterios McDonald. Un total de 124 participantes. Se les administró el cuestionario de fatiga MFIS y el Canadian Occupational Performance Measure (COPM) para medir el rendimiento ocupacional, además de un cuestionario sociodemográfico. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante pruebas paramétricas y no paramétricas (Spearman y Pearson).

**Resultados:** Podemos destacar que existen diferencias significativas en cuanto a fatiga y rendimiento ocupacional en función del tipo de esclerosis múltiple diagnosticado. Los tipos de fatiga influyen de manera diferente en función del tipo de EM diagnosticada. Valores altos en la escala fatiga están directamente relacionados con niveles bajos de rendimiento ocupacional, tanto en el subapartado de satisfacción como en el desempeño.

**Conclusión:** La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa que cursa con un amplio abanico clínico. La fatiga es uno de los factores más estudiados y que más influyen en el día a día de las personas con EM. Un elevado número de personas con EM presentan altos niveles de fatiga, que se relacionan con niveles bajos de participación. Los paradigmas de rehabilitación han cambiado en los últimos tiempos, poniendo en alza los tratamientos intensivos y basados en actividad. Más investigación es necesaria para potenciar las relaciones basadas en evidencia entre participación y mejora de la fatiga.

## Neurogenética

### 18749. PERFIL TRANSCRIPTÓMICO EN PACIENTES CON DISTONÍA DYT1: DESENTAÑANDO VÍAS PATOGENICAS

Setó Salvia, N.<sup>1</sup>; Wrigley, S.<sup>1</sup>; Cullinane, P.<sup>1</sup>; Hamilton, J.<sup>2</sup>; Arber, C.<sup>2</sup>; Yaman, U.<sup>3</sup>; Houlden, H.<sup>2</sup>; Salih, D.<sup>3</sup>; Warner, T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Queen Square Institute of Neurology. The Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies. UCL; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Queen Square Institute of Neurology. UCL; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. UK Dementia Research Institute. The Crufiform Building. UCL.

**Objetivos:** El objetivo de este proyecto es investigar tejidos cerebrales *postmortem* de córtex frontal (CF), ganglios basales (GB), células madre pluripotenciales (iPSC), neuronas corticales (NC) y neuronas espinosas medianas (NEM) derivadas de iPSC en pacientes con distonía

DYT1 y controles, con la finalidad de encontrar variabilidades transcriptómicas que subyacen a las vías metabólicas anormales en los pacientes.

**Material y métodos:** Se utilizaron 10 líneas celulares y 6 donantes de cerebro. Los fibroblastos de 5 controles y 5 pacientes DYT1 sintomáticos se reprogramaron mediante la transducción de plásmido episomal. Las iPSC generadas se diferenciaron en NC y NEM siguiendo protocolos establecidos. Posteriormente se extrajo el ARN de todas las células y tejidos utilizando TRIzol®. Todas las muestras de ARN pasaron los controles de calidad e integridad antes de la secuenciación transcriptómica.

**Resultados:** La expresión diferencial entre controles y pacientes mostró un alto número de genes desregulados en células y tejidos, especialmente en NC. El análisis de anotación y enriquecimiento apuntaron 96 genes de regulación decreciente y 73 sobre regulados. De todos estos genes, 26 fueron comunes entre células y tejidos, destacando varias vías metabólicas clave.

**Conclusión:** Nuestros datos preliminares identificaron diferencias en expresión génica entre pacientes con DYT1 y controles sanos en diferentes tipos de células neuronales y muestras de tejido cerebral. Se están realizando más análisis en los genes con mayores cambios transcriptómicos en distonía, seguido de análisis funcionales y metabólicos que ayudarán a dilucidar las vías específicas en las células implicadas en distonía DYT1 y así obtener tratamientos terapéuticos para futuros ensayos clínicos.

### 18837. SÍNDROMES DE DEPLECIÓN/DELECCIONES MÚLTIPLES DEL ADNMT: ESTUDIOS GENÉTICOS Y RETOS DIAGNÓSTICOS

Restrepo Vera, J.<sup>1</sup>; Rovira, E.<sup>2</sup>; Codina, M.<sup>2</sup>; Sotoca, J.<sup>1</sup>; Gratacòs, M.<sup>3</sup>; Ramon, J.<sup>4</sup>; Llauredó, A.<sup>1</sup>; Salvadó, M.<sup>1</sup>; López, V.<sup>1</sup>; Alemany, J.<sup>1</sup>; Sánchez-Tejerina, D.<sup>1</sup>; Raguer, N.<sup>3</sup>; Martínez, E.<sup>5</sup>; Martí, R.<sup>4</sup>; García Arumí, E.<sup>2</sup>; Juntas, R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

<sup>2</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

<sup>3</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>4</sup>Servicio de Neurociencias. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>5</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Objetivos:** Los síndromes de depleción/delecciones múltiples del ADNmt (SDDM) constituyen un grupo de enfermedades mitocondriales primarias (EMP) caracterizadas por la disfunción del mantenimiento y la replicación del ADNmt. El objetivo del estudio es resumir los estudios genéticos realizados y analizar su eficiencia diagnóstica en pacientes adultos con SDDM.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo unicéntrico descriptivo. Se incluyeron aquellos pacientes adultos con variantes en genes causantes de SDDM y/o con evidencia de delecciones múltiples en tejido muscular. Las variables clínicas y genéticas se recogieron desde el registro hospitalario.

**Resultados:** Se incluyeron 48 (52,7%) pacientes con SDDM a partir de una cohorte de 91 pacientes con EMP. Se identificaron un total de 36 variantes en 10 genes diferentes, 14 (38,9%) de ellas no han sido descritas previamente. De un total de 40 casos índice, en 21 casos (52,5%) se usó un panel *in-house* de 29 genes asociados a los SDDM, con una frecuencia relativa de detección del 52,4%. En el 47,6% restante, la detección de delecciones múltiples del ADNmt en músculo permitió clasificarlos como SDDM. En los 19 casos índice restantes (48,7%), se utilizó el análisis de un solo gen o de diversos paneles de genes.

**Conclusión:** El estudio sugiere que la utilización de un panel de genes relacionados con SDDM es un enfoque eficaz para el diagnóstico de estas enfermedades. En casos no concluyentes, el uso complementario de secuenciación de exoma/genoma completo junto a la utilización de estudios funcionales/experimentales (v.g.: la detección de delecciones múltiples) dentro del ámbito hospitalario podrá ofrecer un diagnóstico molecular a los SDDM.

### 19843. TOLERABILIDAD Y EFICACIA DE L-SERINA EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA RELACIONADA CON VARIANTES PATOGENÉTICAS EN GRIN

Julia Palacios, N.<sup>1</sup>; Illescas, K.<sup>2</sup>; Sigatullina, M.<sup>2</sup>; Ibáñez-Micó, S.<sup>3</sup>; Muñoz-Cabello, B.<sup>4</sup>; Alonso-Luengo, O.<sup>4</sup>; Soto-Insuga, V.<sup>5</sup>; García-Navas, D.<sup>6</sup>; Cuesta, L.<sup>7</sup>; Lillo, A.<sup>8</sup>; Aguilera, S.<sup>9</sup>; Hedrera, A.<sup>10</sup>; González-Alguacil, E.<sup>5</sup>; Sánchez-Carpintero, R.<sup>11</sup>; Martín del Valle, F.<sup>12</sup>; Jiménez, E.<sup>13</sup>; Cean, L.<sup>3</sup>; Balcells, S.<sup>14</sup>; Santos, A.<sup>15</sup>; Olivella, M.<sup>16</sup>; Altafaj, X.<sup>17</sup>; García-Cazorla, Á.<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu; <sup>2</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital de Sant Joan de Déu; <sup>3</sup>Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; <sup>4</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío; <sup>5</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús; <sup>6</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital San Pedro de Alcántara; <sup>7</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital de Manises; <sup>8</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital General Universitario de Alicante; <sup>9</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra; <sup>10</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias; <sup>11</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Clínica Universitaria de Navarra; <sup>12</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Severo Ochoa; <sup>13</sup>Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Rey Juan Carlos; <sup>14</sup>Department of Research Promotion and Management. Statistical Support. Hospital de Sant Joan de Déu; <sup>15</sup>Laboratorio de Neurofisiología. Universidad de Barcelona; <sup>16</sup>Bioinformatics and Medical Statistics Group. Universidad de Vic; <sup>17</sup>August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS). Universidad de Barcelona; <sup>18</sup>Unidad de Neurometabólicas. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital de Sant Joan de Déu.

**Objetivos:** Evaluamos la eficacia de L-Serina como tratamiento de pacientes con variantes en genes GRIN que conducen a receptores NMDA hipofuncionales (pérdida de función, LOF).

**Material y métodos:** Estudio fase 2A, de 52 semanas, multicéntrico, abierto, que incluyó niños 2-18 años con variantes GRIN LOF. Se administró L-Serina 250 mg/kg/día 2 semanas y posteriormente 500 mg/kg/día. Los objetivos principales fueron detectar cambios en una serie de pruebas neurocognitivas, así como identificar eventos adversos. Las pruebas aplicadas fueron: Vineland (VABS-v2), Bayley (BSID), WISC-V, GMFM-88, escala de alteración del sueño en la infancia Bruni (SDSC), calidad de vida pediátrica (PedsQL v4.0) y electroencefalograma (EEG). Las evaluaciones se realizaron 3 meses y 1 día antes del tratamiento y 3, 6, 12 meses posteriores.

**Resultados:** Se incluyen 13 hombres/11 mujeres, edad media 9,8 años (13 GRIN2B, 6 GRIN1 y 5 GRIN2A). 96% presentó discapacidad intelectual (61% grave), 83% problemas conductuales, 78% trastornos del movimiento y 62% epilepsia. L-serina se asoció a mejoría significativa en puntuaciones brutas de subdominios: expresión ( $p = 0,038$ ), personal ( $p = 0,021$ ), comunidad ( $p = 0,028$ ), relaciones interpersonales ( $p = 0,017$ ) y dominio actividades cotidianas ( $p = 0,035$ ) del VABS-2; puntuación total GMFM-88 ( $p = 0,015$ ) y puntuación de PedsQL ( $p = 0,005$ ). Las principales mejoras fueron en el grupo con fenotipo leve. El EEG se normalizó en 5 niños y la frecuencia de convulsiones en un niño. Un paciente interrumpió el tratamiento por irritabilidad, autoagresión e insomnio.

**Conclusión:** L-serina produjo mejoras significativas y constantes en el comportamiento adaptativo, función motora y calidad de vida, después de 3 meses de tratamiento y aumentando posteriormente. L-serina es opción segura y bien tolerada en pacientes con variantes GRIN LOF.

### 19744. CARACTERIZANDO EL FENOTIPO DE LA EPILEPSIA ASOCIADA A LAS VARIANTES DEL ATP6V0C: UN NUEVO GEN DEL ESPECTRO DE LA EPILEPSIA GENÉTICA CON CRISIS FEBRILES PLUS (GEFS+)

Morcos, R.<sup>1</sup>; Aledo Serrano, A.<sup>1</sup>; Macías Sedas, P.<sup>2</sup>; Gil Nagel, A.<sup>3</sup>; Obrocki, R.<sup>4</sup>; Möller, R.<sup>5</sup>; Mattison, K.<sup>6</sup>; Campeau, P.<sup>7</sup>; Tao, J.<sup>8</sup>; Breckpot, J.<sup>9</sup>; McCann, E.<sup>10</sup>; Morleo, M.<sup>11</sup>; Kharbanda, M.<sup>12</sup>; Høi-

Hansen, C.<sup>13</sup>; Hammer, T.<sup>14</sup>; Rossi, A.<sup>14</sup>; Banka, S.<sup>15</sup>; Escayg, A.<sup>6</sup>; Beltran Corbellini, A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Vithas La Milagrosa; <sup>2</sup>Servicio de Neurociencias. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Ruber Internacional; <sup>4</sup>Epilepsy Unit. National Hospital for Neurology and Neurosurgery; <sup>5</sup>Servicio de Neurología. The Danish Epilepsy Centre, Dianalund; <sup>6</sup>Servicio de Neurociencias. Emory University, Atlanta; <sup>7</sup>Servicio de Neurociencias. University of Montreal; <sup>8</sup>Servicio de Neurociencias. University of Chicago; <sup>9</sup>Servicio de Neurociencias. University Hospital Leuven; <sup>10</sup>Servicio de Neurociencias. Liverpool Women's Hospital; <sup>11</sup>Servicio de Neurociencias. Telethon Institute of Genetics and Medicine; <sup>12</sup>Servicio de Neurociencias. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust; <sup>13</sup>Servicio de Neurociencias. Rigshospitalet, Copenhagen; <sup>14</sup>Servicio de Neurociencias. The Danish Epilepsy Centre, Dianalund; <sup>15</sup>Servicio de Neurociencias. Manchester University NHS Foundation Trust.

**Objetivos:** Delinear el fenotipo específico de la epilepsia asociada a las variantes del gen ATP6V0C.

**Material y métodos:** Analizamos retrospectivamente información clínica y exámenes complementarios de 14 pacientes de 10 familias con variantes en ATP6V0C, recogidos por una red internacional de epileptólogos/genetistas.

**Resultados:** Las variantes en ATP6V0C fueron principalmente *missense* (85%) y *de novo* (57%). La edad promedio de inicio de las crisis fue de 10 meses. El tipo de crisis más común fue la tónico-clónica generalizada ( $n = 12$ ), seguida de ausencias, tónicas y mioclónicas. Además, tres casos presentaron crisis focales. El 92% tuvo crisis febriles. Los síndromes más frecuentes fueron la epilepsia genética con convulsiones febriles plus (GEFS+) y las convulsiones febriles simples ( $n = 4$ ), además de un caso de síndrome de Dravet y uno de síndrome de Lennox-Gastaut. Siete casos (50%) tuvo retraso del neurodesarrollo. Los hallazgos más frecuentes del EEG mostraron descargas interictales generalizadas o multifocales de onda y punta-onda a 2-5 Hz, típicamente más prominentes durante el sueño. Los registros ictales revelaron crisis con inicio generalizado en 3/4 casos. La refractariedad al tratamiento fue frecuente ( $n = 7$ ), siendo el valproato el medicamento más efectivo, con reducción de  $> 50\%$  en los siete pacientes, incluyendo tres como monoterapia. El levetiracetam, lamotrigina y topiramato también demostraron efectividad. Cinco casos presentaron variantes en la región transmembrana 4 (TMR-4), demostrando un fenotipo más grave, con retraso del desarrollo, crisis refractarias, examen neurológico y neuroimagen anormal.

**Conclusión:** Las variantes en ATP6V0C están asociadas con un espectro de fenotipos, desde crisis febriles simples hasta GEFS+, Dravet y otras encefalopatías epilépticas graves del desarrollo.

### 18890. EPILEPSIA EN LOS SÍNDROMES RELACIONADOS CON NALCN Y UNC80

Parra Díaz, P.<sup>1</sup>; Monteil, A.<sup>2</sup>; Beltrán Corbellini, Á.<sup>3</sup>; Toledano Delgado, R.<sup>3</sup>; García Morales, I.<sup>3</sup>; del Pino, I.<sup>4</sup>; Gil-Nagel, A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal; <sup>2</sup>Institut de Génomique Fonctionnelle; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Ruber Internacional; <sup>4</sup>Instituto de Neurociencias CSIC-UMH.

**Objetivos:** Alteraciones en NALCN, o su subunidad UNC80, conducen a síndromes clínicos asociados a ganancia (CLIFAHDD) o pérdida de función (IHPRF 1 y 2) del canal, que cursan con encefalopatía y crisis epilépticas, pero cuya frecuencia y gravedad se desconocen. Nuestro objetivo es caracterizar la epilepsia en estos pacientes.

**Material y métodos:** Seleccionamos pacientes con epilepsia a partir de una cohorte procedente de un estudio de nuestro grupo acerca del fenotipado de estos síndromes. La información de la semiología de las crisis, edad de inicio, respuesta a fármacos y pruebas complementarias fue recogida mediante la revisión de informes y entrevistas a los familiares.

**Resultados:** De 46 pacientes incluidos, el 34,8% tenían epilepsia, siendo más frecuente en los casos de IHPRF 1 (62,5%) e IHPRF 2 (87,5%) que CLIFAHDD (13,3%). La mediana de edad de inicio fue de 4,25 años (3 meses-17 años). El 62,5% eran refractarios, incluyendo todos los casos con inicio de las crisis antes de los 12 meses (43,75%), en los que predominaban las crisis tónicas y espasmos infantiles. Un 33,3% de los casos refractarios cumplían criterios de síndrome de Lennox-Gastaut. Seis pacientes estaban libres de crisis en monoterapia (mediana edad inicio 11 años; 50% recibían ácido valproico).

**Conclusión:** La prevalencia de epilepsia en nuestra cohorte de pacientes con síndromes relacionados con NALCN/UNC80 es elevada, especialmente en los casos asociados a pérdida de función, siendo la mayoría refractarios al tratamiento. El estudio muestra la importancia de realizar una evaluación adecuada para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en estos pacientes.

### 19553. RENDIMIENTO DE UN PANEL GENÉTICO DE ICTUS EN PACIENTES DE NEUROLOGÍA

Ramírez Yera, E.<sup>1</sup>; Amaya Pascasio, L.<sup>2</sup>; Rodríguez, A.<sup>2</sup>; Arjona Padillo, A.<sup>2</sup>; Velázquez de Castro, C.<sup>3</sup>; Rodríguez Sánchez, F.<sup>3</sup>; Martínez Sánchez, P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Torrecárdenas; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas; <sup>3</sup>Servicio de Neurogenética. Complejo Hospitalario Torrecárdenas.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue estudiar el rendimiento de un panel genético de ictus en pacientes con ictus de origen indeterminado y otros pacientes con sospecha de microangiopatía genética.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal (agosto 2020-febrero 2023) incluyendo: a) pacientes con ictus isquémico/hemorragico con sospecha de etiología genética, b) pacientes con cefalea/demenia y leucopatía sospechosa de causa genética. Se realizó un panel genético de ictus incluyendo 415 genes (trastornos de la coagulación [trombofilias/hemofilias], enfermedad de pequeño/gran vaso, cardioembolias, malformaciones vasculares, trastornos metabólicos, hemorragias cerebrales y otras causas de ictus).

**Resultados:** 68 pacientes incluidos: 63 ictus, 2 demencias, 3 cefaleas. El grupo de ictus mostró las siguientes mutaciones: a) 21 de trastornos de la coagulación (trombofilia o hemofilia): genes VWF, FXI, FXII, FXIII, FANCA, SERPINA10, ABO, SPTB, ITGB3; b) 3 de enfermedad de pequeño vaso: gen HTRA1; c) 4 de cardioembolia: genes MYH7, JUP, SNTA1; d) 15 trastornos metabólicos: gen MTHFR; e) 8 otras causas: genes BRCA1, ZFH3, RBSN, LMAN, EPAS, TEK y LYST. El grupo sin ictus presentó las siguientes mutaciones: a) 2 trastornos de la coagulación: genes FXII y FXIII; b) 1 trastorno metabólico: gen MTHFR.

**Conclusión:** 7 de cada 10 pacientes con ictus y sospecha de base genética presentaron mutaciones asociadas o que predisponen a patología vascular. Entre estas variantes, las trombofilias son las más frecuentes, y suponen un 45% de todos los positivos en el panel. Este porcentaje es menor en pacientes sin ictus en los que se sospecha una leucopatía genética.

### 20015. PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITARIA TIPO 18: IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS VARIANTES PATOGENÉTICAS Y ANÁLISIS DE SEGREGACIÓN EN FAMILIA ESPAÑOLA

Arroyo Andújar, J.<sup>1</sup>; Bermejo Ramírez, R.<sup>2</sup>; Ruíz Palmero, L.<sup>2</sup>; Ribes Bueno, G.<sup>1</sup>; Yamana, E.<sup>3</sup>; Piqueras Flores, J.<sup>4</sup>; Flores Barragán, J.<sup>5</sup>; Buces González, E.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Dirección. Progenie Molecular; <sup>2</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular. Progenie Molecular; <sup>3</sup>Documentación técnica. Progenie Molecular; <sup>4</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real; <sup>5</sup>Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real; <sup>6</sup>Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es identificar las mutaciones responsables de la paraparesia espástica hereditaria (PEH) en un paciente y evaluar su mecanismo de transmisión genética a través de un estudio familiar.

**Material y métodos:** La identificación de las mutaciones en el caso índice se llevó a cabo por secuenciación exómica a partir de una muestra de sangre del paciente. La interpretación de las variantes se realizó con el *software* BioVisor NGS (Progenie Molecular). Las variantes seleccionadas se estudiaron por secuenciación Sanger en dos hermanos del paciente, también afectados de PEH, en dos hijas y tres sobrinos asintomáticos.

**Resultados:** Se identificaron dos variantes potencialmente patogénicas en el gen ERLIN2: c.660delA y c.869C>T, en heterocigosis compuesta. Variantes en este gen fueron anteriormente asociadas a la paraparesia espástica hereditaria tipo 18 (SPG18), cuya herencia puede ser autosómica dominante o recesiva. En el análisis de segregación, se identificó la presencia de las variantes de ERLIN2 en heterocigosis compuesta en los dos hermanos afectados, mientras que las hijas y sobrinos asintomáticos presentaron solamente una de las mutaciones. Esto sugiere que ambas variantes no descritas hasta la fecha, son la base genética de la patología en esta familia, y que su forma de herencia es autosómica recesiva.

**Conclusión:** En el estudio presentado, la causa más probable de la paraparesia espástica es la presencia de las dos nuevas variantes patogénicas identificadas en ERLIN2 en heterocigosis compuesta. El estudio ha permitido describir una nueva causa de la patología, lo que facilitará el diagnóstico de otros pacientes.

### 19265. CUANDO LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS SE COMBINAN: UNA FORMA ATÍPICA DE PRESENTACIÓN DE ADRENOLEUCODISTROFIA

Ribacoba Díaz, C.; Alcalá Ramírez del Puerto, J.; Fernández Revuelta, A.; Cid Izquierdo, V.; Hidalgo Valverde, B.; Lara González, M.; López Valdés, E.; García-Ramos García, R.

*Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.*

**Objetivos:** La adrenoleucodistrofia (ADL) es una enfermedad rara ligada cromosoma X causada por la mutación en el gen ABCD1 que provoca un trastorno de la beta oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en el peroxisoma. Tiene una incidencia baja, de 1/14.700 nacidos vivos. El síndrome de Klinefelter (SK) es la aneuploidia más frecuente en humanos, con una prevalencia del 0,2% de varones nacidos vivos.

**Material y métodos:** Presentamos el caso de un varón con diagnóstico de SK que desarrolla un trastorno progresivo de la marcha.

**Resultados:** Varón de 62 años valorado por alteración de la marcha progresiva de 5 años de evolución. Diagnosticado a los 15 años de SK con cariotipo 47XXY. Hermano mayor fallecido a los 19 años de enfermedad neurodegenerativa no filiada y madre con trastorno de la marcha de debut a los 50 años. En la exploración neurológica destaca debilidad proximal en miembros inferiores con espasticidad Ashworth 2/4, hiperreflexia e hipopalestesia distal de ambas extremidades inferiores y marcha paratoespástica bilateral. Niega dolor y alteraciones esfinterianas. Análisis sanguíneo y RM craneal normal. RM cervicodorsal con atrofia del cordón medular. Por sospecha de paraplejia espástica hereditaria se solicita panel genético dirigido, detectándose mutación patogénica en heterocigosis del gen ABCD1. Se cuantifican niveles elevados de AGCML.

**Conclusión:** El paciente es diagnosticado de una ADL del adulto, siendo la presentación clínica compatible con una adrenomieloneuropatía. En este varón la presencia de dos cromosomas X debido al SK explica el debut de la adrenomieloneuropatía a una edad tardía y su curso evolutivo menos agresivo.

### 19250. ESTADO EPILÉPTICO FOCAL FRONTAL COMO FORMA DE DEBUT DE UNA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL. UN CASO DE PROTEINOPATÍA MULTISISTÉMICA VALOSIN-CONTAINING PROTEIN (VCP)

Montalvo Olmedo, C.<sup>1</sup>; Gómez Dabo, L.<sup>2</sup>; Iza Achutegui, M.<sup>2</sup>; Girame Rizzo, L.<sup>2</sup>; Elosua Bayes, I.<sup>2</sup>; Boy García, B.<sup>2</sup>; Rodrigo Gisbert, M.<sup>3</sup>; Codina Sole, M.<sup>4</sup>; Ballve Martín, A.<sup>5</sup>; Delgado Martínez, P.<sup>5</sup>; Fonseca Hernández, E.<sup>6</sup>; Santamarina Perez, E.<sup>6</sup>; González Martínez, M.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>3</sup>Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

<sup>4</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

<sup>5</sup>Unidad de Demencias. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>6</sup>Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>7</sup>Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Objetivos:** La presencia de variantes *missense* del gen VCP causa una proteinopatía multisistémica que se ha asociado a miopatías por cuerpos de inclusión, ELA, enfermedad ósea de Paget y demencia frontotemporal (DFT).

**Material y métodos:** Presentamos un caso de debut de DFT en forma de status epiléptico focal frontal izquierdo en una portadora de la variante p.Arg159His del gen VCP

**Resultados:** Mujer de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial y enfermedad de Paget. Tiene dos familiares con posible DFT. La primera manifestación fueron crisis de inicio focal con evolución a estado epiléptico bilateral convulsivo. Tras estudio inicial con RM-cerebral, punción lumbar y PETscan-cerebral, se orientó como epilepsia de debut tardío secundaria a posible patología neurodegenerativa. En los 5 meses siguientes, desarrolló un deterioro cognitivo de perfil frontal requiriendo nuevo ingreso. Una segunda RM-cerebral mostró atrofia global cortico-subcortical. Se realizó una nueva punción lumbar con biomarcadores (tau, beta-amiloide), autoinmunidad y proteína 14.3.3, todos negativos. Dados los antecedentes familiares de DFT y personal de enfermedad de Paget, se decide realizar un estudio NGS identificando la variante p.Arg159His en el gen VCP.

**Conclusión:** El debut de una DFT en forma de crisis epilépticas es inusual. La epilepsia es una manifestación atípica de proteinopatía multisistémica VCP. Se han descrito crisis de epilepsia en una familia de pacientes portadores de la misma variante del gen VCP. Este caso podría contribuir a expandir el fenotipo clínico de esta entidad.

### 19256. ENCEFALOPATÍA MIOCLÓNICA CON ACIDOSIS LÁCTICA, SÍNDROME MELAS, DE PRESENTACIÓN TARDÍA

López Santana, A.; Díaz Nicolás, S.; Guzmán Fernández, M.; Pérez Vieitez, M.; González Hernández, A.; Soares Almeida Junior, S.; de la Nuez González, J.; García Granada, J.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

**Objetivos:** El síndrome MELAS es un trastorno hereditario mitocondrial caracterizado fundamentalmente por encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios *stroke-like*. Su causa generalmente es debida a una variante patogénica m.3243A>G en el gen MT-TL1 que condiciona disfunción de la cadena respiratoria. En el presente trabajo se describe un caso de debut tardío sin historia familiar, con su mecanismo hereditario, fisiopatología y evolución.

**Material y métodos:** Varón de 30 años, con hipoacusia neurosensorial sin otros antecedentes personales ni familiares relevantes, que presenta cuadro de suboclusión intestinal y lactacidemia tras ejercicio físico, y posterior cuadro encefalopático con mioclonias e instauración de estatus requiriendo múltiples fármacos antiepilépticos. En RM craneal presenta lesiones corticales simétricas predominantemente parietooccipitales. Ante sospecha de síndrome MELAS, se inicia tratamiento con coenzima Q y L-arginina observando franca mejoría, con recuperación progresiva electroencefalográfica y clínica.

**Resultados:** Por los datos clínicos, analíticos y radiológicos se sospecha de síndrome MELAS, que se confirma mediante estudio de biopsia muscular, cadena respiratoria y análisis genético mediante secuenciación de nueva generación, con la presencia de heteroplasmia, aproximadamente del 50%, de la variante m.3243A>G en el gen MT-TL1 y déficit leve de complejos I y IV de la cadena respiratoria.

**Conclusión:** La heteroplasmia encontrada en el gen MT-TL1 produce la coexistencia de ADNmt mutado y normal en el individuo descrito, lo que explicaría la variable expresión clínica, con retraso de inicio, gravedad de los síntomas y mejor pronóstico. Por ello, aun en casos de presentaciones atípicas, es fundamental mantener la sospecha clínica con el fin de implementar tratamiento oportuno y disminuir secuelas.

### 19255. NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN RRM2B EN UNA FAMILIA CON OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA

Algar Ramírez, C.; García Martín, G.; Dodu, R.; Reyes Garrido, V.; Maestre Martínez, A.; Serrano Castro, P.

Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

**Objetivos:** La oftalmoplejía externa progresiva (OEP) es una enfermedad caracterizada principalmente por debilidad en los músculos de los ojos. Los signos y síntomas más frecuentes son ptosis y oftalmoplejía, aunque en algunos pacientes puede aparecer debilidad muscular, hipoacusia neurosensorial y otros síntomas como ataxia. Las mutaciones en algunos genes críticos en la producción y mantenimiento del ADN mitocondrial son las responsables de los principales cambios subyacentes en este trastorno. El propósito de este estudio es describir una mutación en el gen RRM2B no descrita anteriormente en una familia con oftalmoplejía externa progresiva.

**Material y métodos:** Se describe a una familia española con múltiples individuos en varias generaciones consecutivas con características clínicas consistentes con OEP. Se aisló ADN de la sangre periférica de los miembros de la familia y se analizó mediante reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación directa de ADN.

**Resultados:** En esta familia se identificó una nueva mutación en el exón 9 del gen autosómico dominante RRM2B. Consiste en una sustitución en un único nucleótido (c.958A>T, p.Lys320\*) dando lugar a un codón *nonsense*.

**Conclusión:** Las mutaciones en el gen RRM2B dan lugar a importantes delecciones en el ADN mitocondrial, involucrado en la fosforilación oxidativa, proceso especialmente importante en el tejido muscular. Nuestro trabajo aporta la identificación de una nueva mutación que causa OEP familiar y contribuye a expandir el espectro de mutaciones en los genes que subyacen a esta enfermedad.

## Neuroimagen

### 19074. MICROSANGRADOS CEREBRALES EN EL SÍNDROME DE DOWN: ASOCIACIÓN CON BIOMARCADORES DEMOGRÁFICOS, GENÉTICOS, DE FLUIDOS Y DE IMAGEN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Zsadányi, S.<sup>1</sup>; Morcillo- Nieto, A.<sup>1</sup>; Aranha, M.<sup>1</sup>; Aragón, I.<sup>1</sup>; Arriola-Infante, J.<sup>1</sup>; Montal, V.<sup>1</sup>; Pegueroles, J.<sup>1</sup>; Vaqué-Alcázar, L.<sup>1</sup>; Benejam, B.<sup>2</sup>; Videla, L.<sup>1</sup>; Barroeta, I.<sup>1</sup>; Fernández, S.<sup>2</sup>; Giménez, S.<sup>1</sup>; González- Ortiz, S.<sup>3</sup>; Bargalló, N.<sup>4</sup>; Ribas, L.<sup>1</sup>; Arranz, J.<sup>1</sup>; Rodríguez Baz, Í.<sup>1</sup>; Belbin, O.<sup>1</sup>; Alcolea, D.<sup>1</sup>; Blesa, R.<sup>1</sup>; Lleó, A.<sup>1</sup>; Fortea, J.<sup>1</sup>; Carmona-Iragui, M.<sup>1</sup>; Bejanin, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;

<sup>2</sup>Barcelona Down Medical Center; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínic; <sup>4</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.