



## PÓSTERES

### LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN)

Valencia, 31 de octubre-4 de noviembre de 2023

#### Ataxias y paraparesias espásticas degenerativas + Neurogenética P

##### 19101. EXPRESIÓN DE FRATAXINA Y SU RELACIÓN CON EL GENOTIPO-FENOTIPO EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH

Manrique Arregui, L.<sup>1</sup>; Infante Ceberio, J.<sup>2</sup>; Rivera Sánchez, M.<sup>1</sup>; Pelayo Negro, A.<sup>1</sup>; Balaguer, E.<sup>2</sup>; Benítez, N.<sup>2</sup>; Martínez Díaz, R.<sup>1</sup>; Corral, M.<sup>2</sup>; Sánchez Peláez, M.<sup>1</sup>; Sánchez Quintana, M.<sup>1</sup>; Matilla, A.<sup>2</sup>; Sánchez, I.

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL; <sup>2</sup>Laboratorio de Neurogenética. Unidad de Neurogenética Traslacional y Funcional. Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP). Universitat Autònoma de Barcelona-Can Ruti.

**Objetivos:** Analizar la relación entre niveles de frataxina (FXN) en fibroblastos, genotipo y gravedad del fenotipo en cohorte de pacientes con ataxia de Friedreich (FRDA) y portadores emparentados.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo trasversal en 36 pacientes FRDA y portadores. Escalas clínicas (SARA, FARS-ADL, INAS, SCAFI, CFFS y EQ5D) y niveles de FXN en fibroblastos. Análisis estadístico con SPSS.

**Resultados:** 21 pacientes FRDA (66,6% mujeres) y 15 portadores (66,6% mujeres). El número de repeticiones del alelo corto (GAA1) se correlacionó con la edad de inicio ( $r = -0,75$ ,  $p = 0,001$ ). El grupo de inicio > 25 años obtuvo mejores puntuaciones en INAS ( $p = 0,03$ ) y CFFS ( $p = 0,01$ ) respecto al grupo de inicio < 15 años, y menor puntuación en INAS ( $p = 0,03$ ) que el grupo de inicio 15-25 años. La expresión de FXN en fibroblastos fue menor en FRDA que en los portadores ( $0,31 \pm 0,14$  vs.  $0,51 \pm 0,15$ ;  $p = 0,001$ ), se correlacionó con GAA1 ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,03$ ) y mostró una tendencia a presentar menores niveles a menor edad de inicio ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,07$ ). Se observó una correlación entre los niveles de FXN y la gravedad del fenotipo reflejada en las escalas al analizar la cohorte completa pero no fue estadísticamente significativa en el grupo FRDA.

**Conclusión:** La expresión de FXN en fibroblastos de pacientes FRDA es un 40% menor que en portadores asintomáticos, con algún solapamiento. Se correlaciona inversamente con GAA1 y muestra tendencia a una correlación directa con la edad de inicio. Se asocia con la gravedad del fenotipo considerando FRDA y portadores en su conjunto.

##### 19516. EXPANDIENDO EL FENOTIPO CLÍNICO DE LA ATAXIA ASOCIADA AL GEN PMPCA

Sanesteban Beceiro, E.<sup>1</sup>; Fernández Revuelta, A.<sup>1</sup>; López Valdés, E.<sup>1</sup>; García-Ramos García, R.<sup>1</sup>; Fenoller Cortés, M.<sup>2</sup>; Alonso Frech, F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos; <sup>2</sup>Servicio de Genética. Hospital Clínico San Carlos.

**Objetivos:** Describir nuevas manifestaciones de la ataxia asociada a mutaciones del gen PMPCA (ATX-PMPCA) debidas a una nueva variante en heterocigosis compuesta.

**Material y métodos:** Revisión de dos casos.

**Resultados:** Dos hermanas (33 y 31 años) con diagnóstico clínico previo de síndrome de Behr se presentan por primera vez en 2003 en nuestro centro. Tras embarazo y parto normales, se observó retraso psicomotor e inestabilidad en la marcha a la edad de 1 y 2 años, respectivamente. En la primera visita, ambas presentaban nistagmo evocado por la mirada, dismetría en las cuatro extremidades, disgracia leve, marcha levemente atáxica y discapacidad intelectual de leve-moderada. Se observó atrofia papilar en la fundoscopia y atrofia cerebelosa con predominio vermiano en la RM craneal (datos que habían conducido al diagnóstico de síndrome de Behr). La hermana menor mostraba además sacudidas mioclónicas multifocales y atrofia bilateral del nervio óptico en la RM. Con el avance del diagnóstico genético y el descubrimiento de la asociación del síndrome de Behr con mutaciones en el gen OPA1, se realizó la secuenciación del exoma completo en la hermana menor en 2018. Se encontraron dos mutaciones diferentes en el gen PMPCA. Una (c.6333+1G>A) se predijo como probablemente patogénica y la otra (c.1032G>T) como una variante de significado incierto. El análisis de segregación familiar realizado con secuenciación de Sanger en la hermana mayor demostró las mismas variantes, apoyando así significativamente su causalidad patogénica.

**Conclusión:** La presencia de atrofia papilar, de nervio óptico y de mioclónias en estas pacientes expanden el fenotipo clínico conocido de la ATX-PMPCA.

##### 19057. ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 42. DESCRIPCIÓN DEL PRIMER CASO ESPAÑOL

Quílez Martínez, A.<sup>1</sup>; Gil Villar, M.<sup>1</sup>; Paul Arias, M.<sup>1</sup>; Vázquez Justes, D.<sup>1</sup>; López Ortega, R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida; <sup>2</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

**Objetivos:** Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCA) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos hereditarios caracterizados por síndrome cerebeloso progresivo que puede asociar piramidalismo, trastornos oculomotores, trastornos de movimiento extrapiramidales, neuropatía periférica, deterioro cognitivo y epilepsia. Presentamos el primer caso español de SCA 42.

**Material y métodos:** Hombre de 70 años afecto de un cuadro clínico compatible con SCA. Padre, abuelo y tíos paternos con clínica similar. La sintomatología se inició en la adolescencia, predominando la clínica cerebelosa: disartria escandida y ataxia axial y apendicular. La RM cerebral mostró gran atrofia cerebelosa. A los 53 años inicia crisis epilépticas con semiología tónico-clónica bilateral. El estudio para descartar otras causas de epilepsia fue negativo.

**Resultados:** Se realizó estudio genético con panel de SCA que resultó negativo. Se amplió estudio con exoma clínico que mostró la presencia en heterocigosis del cambio patogénico c.5144G>A (p.R1715H) en el gen CACNA1G, compatible con el diagnóstico de ataxia espinocerebelosa tipo 42.

**Conclusión:** SCA 42 es una forma poco frecuente descrita por primera vez en 2015. Hasta la fecha se han reportado casos de familias francesas, japonesas, chinas, italianas, yemeníes y coreanas. Está causada por una mutación patogénica en el gen CACNA1G que codifica la proteína del canal de calcio Cav 3.1 situado en 17q21 y que resulta en un cambio significativo de la curva de activación del canal en estado estacionario hacia valores de potencial de membrana más positivos. Esto provoca una disminución de la excitabilidad neuronal.

#### 19043. ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 35 (SCA35): UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN TGM6

Manso Calderón, R.; Sevillano García, M.

Servicio de Neurología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

**Objetivos:** La ataxia espinocerebelosa tipo 35 (SCA35) representa una rara enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen TGM6 que codifica transglutaminasa 6 (TG6). SCA35 se caracteriza por ataxia cerebelosa lentamente progresiva y signos piramidales. Describimos el caso de una nueva mutación en el gen TGM6.

**Material y métodos:** Mujer de 76 años que desarrolla inestabilidad para la marcha progresiva y dificultad para alcanzar objetos desde los 16 años. A los 50 años, asocia problemas de dicción y caídas recurrentes, requiriendo silla de ruedas para desplazamientos > 10 metros a los 74 años. Nacida de padres no consanguíneos, tenía tres hermanos mayores fallecidos con edades entre los 70 y 79 años sin síntomas neurológicos. En la exploración, se objetivaban disartria, nistagmus *down beating*, dismetría, inestabilidad y marcha atáxica con apoyo. Las puntuaciones en la Escala para la Evaluación y Clasificación de la Ataxia (SARA) y la Escala Cooperativa Internacional de Clasificación de Ataxia (ICARS) fueron a los 72 años (23/40 y 52/100, respectivamente) y a los 76 (28/40 y 60/100).

**Resultados:** Análisis con paneles metabólicos y autoinmunes normales. RM cerebral: atrofia cerebelosa y leve tronco-encefática. EMG, PESS y DaTSCAN: sin hallazgos patológicos. Secuenciación del exoma completo (WES) identificó al caso índice como portadora heterocigota de la mutación c.115A>T (p.Ser39Cys) en el exón 2 del gen TGM6.

**Conclusión:** Las mutaciones en TGM6, aunque raras, deben considerarse en el diagnóstico diferencial de ataxias cerebelosas progresivas de inicio tardío o progresión lenta no diagnosticadas, tanto en casos esporádicos como familiares.

#### 19024. ESTUDIO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE UNA SERIE DE PACIENTES CON ATAXIA CEREBELOSA DE ETILOGÍA MITOCONDRIAL CONFIRMADA GENÉTICAMENTE

Blanco Sanromán, N.; Olmedo Saura, G.; Domíne, M.; Coronel Coronel, M.; Querol Gutiérrez, L.; Ruiz Barrio, I.; Olivé Plana, M.; Kulisevsky Bojarski, J.; Pérez Pérez, J.

Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

**Objetivos:** Describir casuística y características clínicas de pacientes con ataxia cerebelosa por patología mitocondrial (ACM).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico de pacientes evaluados en consulta de ataxias de un hospital terciario durante los últimos 5 años con diagnóstico de ACM. Se evaluaron datos demográficos, clínicos y de neuroimagen.

**Resultados:** Se identificaron 6 pacientes con ACM de un total de 221 (prevalencia 2,7%). Edad debut 48,3 años, 3 varones. Tiempo medio desde el primer síntoma neurológico hasta el diagnóstico = 21,1 años. Ningún paciente tenía antecedentes familiares diagnosticados de patología mitocondrial. Dos pacientes antecedentes familiares de sordera y diabetes. Todos los pacientes presentaban ataxia (1 cerebelosa pura, 5 mixta), disartria y alteración en la oculomotricidad: oftalmoparesia (casos 1, 2, 3, 5), *gazed-evoked nystagmus* (4). Además, tres presentaron disminución de AV por atrofia óptica (4, 5, 6), cinco PNP sensitivo-motora axonal (2, 3, 4, 5, 6), tres miopatía (1, 2, 3) y uno espasticidad (4). Otros síntomas neurológicos: episodios *stroke-like* (1), epilepsia generalizada (1, 3, 5), corea (3), pies cavos (5, 6). Entre los síntomas sistémicos destacan diabetes e hipoacusia precoz (1, 2), miocardiopatía dilatada (5, 6). Casos 1, 2: RNM atrofia cerebelosa grave. Mutación gen MT-TL1 compatible con MELAS. Caso 3: RNM atrofia leve vermiciana. Mutación gen POLG en heterocigosis compuesta. Caso 4: RNM atrofia leve vermiciana. Mutación gen OPA1 en heterocigosis compuesta. Casos 5, 6 (hermanos): RNM atrofia cerebelosa. Mutación gen TSFM en heterocigosis compuesta.

**Conclusión:** Debemos plantearnos la etiología mitocondrial en el diagnóstico diferencial de las ataxias cerebelosas de inicio tardío, incluso en pacientes sin antecedentes familiares. La presencia otros síntomas "típicos" pueden ayudar al reconocimiento, el cual tiene implicaciones pronósticas, terapéuticas y de consejo genético.

#### 19342. ATAXIA PROGRESIVA: ¿RESOLVIENDO EL PUZZLE POR MEDIO DE LA GENÉTICA?

del Pino Tejado, L.; Catalina Álvarez, I.; Alungulese, A.; Lozano Ros, A.; Pérez Sánchez, J.; Muñoz Blanco, J.

Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

**Objetivos:** Las ataxias espinocerebelosas (SCA) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas que se transmiten con patrón de herencia AD, con inicio sintomático en torno a la quinta década de la vida. Presentan una amplia heterogeneidad con un espectro genotipo-fenotípico complejo.

**Material y métodos:** Varón de 53 años que inicia cuadro de inestabilidad y alteraciones visuales. Posteriormente progresó desarrollando disartria escandida, ocular *pursuit* lento, limitación para la supravisión de ambos ojos, dismetría y disdiadiocinesia en extremidades, temblor intencional y postural, ataxia importante con inestabilidad para la marcha y deambulación imposible, todo ello compatible con un síndrome pancerebeloso de evolución lenta sin signos piramidales ni parkinsonismo asociados.

**Resultados:** Se realiza amplio estudio diagnóstico, incluyendo analítica extensa (vitaminas, serologías, autoinmunidad con anticeliaquía), punción lumbar, anticuerpos antineuronales (suero y LCR), bandas oligoclonales y proteína 14-3-3 sin alteraciones. En RM cerebral se objetiva atrofia vermiciana y de ambos hemisferios cerebelosos. SPECT DaTSCAN sin hallazgos patológicos y PET con moderado hipometabolismo global más llamativo en corteza frontotemporal y cerebeloso difuso. Estudio genético inicial de ataxias (técnica de alelos expandidos) para SCA1, 2, 3, 6, 7 y DRPLA negativo. Se concluye realizando exoma ampliado que muestra una variante de significado incierto en el gen TTBK2:c.3731G>A,p.Arg1244Lys en heterocigosis.

**Conclusión:** Hasta la fecha se han identificado 28 individuos afectos de SCA11. Este caso podría tratarse del primer caso de SCA11 descrito en España, ilustrando la importancia de realizar un extenso estudio

diagnóstico de cara a plantear un asesoramiento genético adecuado y la inclusión en futuros estudios terapéuticos, además de ampliar nuestro conocimiento sobre una enfermedad poco frecuente.

#### **19290. CONVENIENCIA DE REALIZACIÓN DE PRUEBAS VESTIBULARES EN NEURONOPATÍAS SENSITIVAS SIN ORIGEN FILIADO: A PROPÓSITO DE UN CASO DE CANVAS**

Ortega Ortega, F.; Sánchez Fernández, F.; Cuenca Relinque, A.; Calle Serrano, M.; Martínez Fernández, E.

Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena.

**Objetivos:** Dentro de las etiologías de neuronopatías sensitivas destacan la paraneoplásica y el síndrome de Sjögren, quedando causas infrecuentes sin diagnóstico. Presentamos el caso de un paciente con inestabilidad de inicio tardío en el cual el estudio vestibular guio el diagnóstico.

**Material y métodos:** Varón de 61 años con antecedente de migraña que consulta por cuadro progresivo desde los 50 años de inestabilidad de la marcha, sensación de mareo en bipedestación y tendencia a caídas. A la exploración, sin alteración en fuerza segmentaria. Hipoalgesia desde cuello (no en guante y calcetín). Hipopallestesia en maléolos. Dismetría talón-rodilla. ROT rotulianos débiles y aquileos abolidos. Marcha inestable con ampliación de base de sustentación y alteración de reflejos posturales.

**Resultados:** Neuroimagen sin alteraciones reseñables. ENG con respuestas sensitivas abolidas con motoras preservadas (neuronopatía sensitiva). Body-TAC sin evidencia tumoral. Gammagrafía de glándulas salivales con hipocaptación bilateral pero con biopsia posterior negativa. Analítica incluyendo autoinmunidad sin hallazgos relevantes. Valorado por ORL con vHIT que demostraba hipofunción vestibular bilateral, solicitándose test genético para CANVAS que resultó positivo.

**Conclusión:** El síndrome de CANVAS se caracteriza por la tríada de neuronopatía sensitiva, arreflexia vestibular bilateral y ataxia cerebelosa, de inicio tardío (en torno 50 años) y progresión lenta. Genéticamente caracterizada por la expansión bialélica de los tripletes AAGGG del gen RFC1. La realización de pruebas vestibulares orientó el diagnóstico. Sería recomendable como prueba de segundo escalón en casos de neuronopatía sin causa filiada.

#### **18780. INSTAURACIÓN DE UN PANEL GENÉTICO DE ENFERMEDADES NEUROVASCULARES**

Menéndez Valladares, P.<sup>1</sup>; Domínguez Mayoral, A.<sup>2</sup>; Sánchez Jiménez, F.<sup>1</sup>; Borreguero León, J.<sup>1</sup>; Pérez Sánchez, S.<sup>2</sup>; León Justel, A.<sup>1</sup>; Montaner Villalonga, J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bioquímica Clínica. Hospital Virgen Macarena; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena.

**Objetivos:** Establecer los beneficios de la instauración de un panel genético de secuenciación masiva (NGS) de enfermedades neurovasculares en una unidad de referencia autonómica.

**Material y métodos:** Se han incluido de manera retrospectiva pacientes con estudio genético realizado en el periodo 2021-2022. Se ha registrado el tiempo desde la primera visita del paciente en la consulta de neurología hasta el diagnóstico. Hasta 2021 se hacía el estudio gen a gen y a partir de 2022 se instauró un panel NGS.

**Resultados:** Se han diagnosticado 83 pacientes con enfermedades neurovasculares minoritarias, un 24,1% (N = 20) corresponden a estudios de mutaciones familiares, un 10,8% (N = 9) a estudios de 1 gen; y un 65% (N = 54) a paneles NGS. La mayoría de las mutaciones encontradas corresponden a NOTCH3 (55,5%), seguido de KRIT1 (16,7%). La media de retraso diagnóstico en 2021 era de 10 meses mediante el análisis gen a gen, pasando a 3,5 meses al instaurarse los paneles NGS. El empleo de paneles, a pesar de ser una técnica de mayor coste, ha reque-

rido menor personal para el reanálisis (extracción, procesamiento e interpretación de los resultados), lo que ha implicado un ahorro.

**Conclusión:** Dada la heterogeneidad genética y clínica de las enfermedades neurovasculares, así como el gran número de genes que pueden estar implicados, los paneles NGS proporcionan mayor rentabilidad diagnóstica. La creación de una unidad de referencia autonómica ha permitido mejorar la rentabilidad de los estudios.

#### **19970. ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C: VARIABILIDAD FENOTÍPICA A PROPÓSITO DE DOS CASOS**

González Gómez, M.<sup>1</sup>; Villamor Rodríguez, J.<sup>1</sup>; Hernández Ramírez, M.<sup>1</sup>; Mateo Martínez, G.<sup>2</sup>; Andrés Bartolomé, A.<sup>2</sup>; Mas Serrano, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Guadalajara;

<sup>2</sup>Servicio de Neuropediatria. Hospital Universitario de Guadalajara.

**Objetivos:** Niemann-Pick es una enfermedad lisosomal de herencia autosómica recesiva. El tipo C localiza su mutación en el gen NPC1 que altera el metabolismo del colesterol, favoreciendo su acúmulo neurovisceral. Se presentan dos casos con diferente curso clínico para remarcar la heterogeneidad de presentación y la relevancia del diagnóstico genético.

**Material y métodos:** Caso 1: adecuado desarrollo hasta los tres años, cuando se objetiva leve retraso motor y del lenguaje, con posterior inicio progresivo de ataxia, dismetría, temblor e hipotonía. También regresión lingüística y del control esfinteriano. Caso 2: salvo ictericia neonatal transitoria, no hallazgos patológicos hasta los 22 meses, cuando presenta episodio de colestasis con posterior aparición de ataxia, distonía, apraxia, hipotonía y espasticidad que impide la marcha. Además, total regresión en la capacidad comunicativa, disfagia dependiente de gastrostomía y cataplejia.

**Resultados:** El caso 1 presenta RM cerebral con marcada atrofia cortico-subcortical y leucoencefalopatía periventricular, resultando sin alteraciones en el 2. Estudio electroencefalográfico y neurofisiológico anodino en el caso 1, reflejando en los PEV del 2 alteración de la mielinización. Ambos presentan mutaciones en el gen NPC1 (caso 1: c.530G>A y c.1565C>T en heterocigosis / caso 2: c.352\_353delpS118fs en homocigosis).

**Conclusión:** Niemann-Pick tipo C presenta una gran variabilidad en la sintomatología y cronología de la misma. En el curso habitual, la patología hepática precede a la neurológica. Sin embargo, uno de los casos debutó con alteración neurológica sin afectación hepática. Ninguno presenta oftalmoplejía vertical, síntoma orientador de la enfermedad por presentarse en el 90% de los casos descritos. El estudio genético ha facilitado su diagnóstico temprano.

#### **18887. MANIFESTACIONES CEREBROVASCULARES DE LA ENFERMEDAD DE FABRY: LAS POTENCIALES VENTAJAS DE UN MANEJO MULTIDISCIPLINAR**

Bocero García, A.; Laviana Marín, Á.; Domínguez Mayoral, A.; Montero Ramírez, E.; Pérez Sánchez, S.; Montaner Villalonga, J.

Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena.

**Objetivos:** La enfermedad de Fabry (EF) es una patología de depósito lisosomal de herencia ligada al X. Se debe al déficit de actividad de la enzima alfa-galactosidasa A. El acúmulo de glucoesfingolípidos provoca clínica multisistémica incluyendo neurológica, principalmente dolor neuropático con acroparestesias, pero también ictus por dolicoectasia o émbolos por miocardiopatía. Describiremos nuestro protocolo multidisciplinar y los dos casos de EF.

**Material y métodos:** Nuestro centro ha establecido un protocolo sobre EF y un equipo de trabajo multidisciplinar que incluye a varios servicios. El seguimiento neurovascular se realiza en nuestra consulta de ictus infrecuente. Como parte del cribado incluye exploraciones repe-

tidas, RM y angiografías trienales a partir de los 21 años en varones y 30 en mujeres.

**Resultados:** Presentamos a dos hermanos de 38 y 40 años que sufrían acroparestesias desde la infancia, cuya madre falleció por ictus hemorrágico. Por sospecha de polineuropatía de fibra fina se realizó test genético, encontrándose mutación en el gen GLA (p.leu14pro) asociada con EF. Ambos pacientes comenzaron tratamiento sustitutivo con agalsidasa beta quincenal, con control óptimo de las acroparestesias. Durante el seguimiento ambos desarrollaron miocardiopatía, córnea verticillata y diarrea. El mayor desarrolló también enfermedad renal crónica y enfermedad de pequeño vaso detectada en RMN. No se han detectado eventos cerebrovasculares hasta la fecha.

**Conclusión:** Los protocolos multidisciplinares y el trabajo en equipo permiten un diagnóstico más precoz, un adecuado tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EF. El papel del neurólogo es importante entre los médicos implicados en el manejo de esta enfermedad.

## 19712. SÍNDROME DE JOUBERT, SUBTIPO ÓCULO-RENAL

Gómez López de San Román, C.; Capra, M.; Blümel, M.; Caballero Sánchez, L.; Cerdán Santacruz, D.; Berrio Suaza, J.; Castrillo Sanz, A.; Mendoza Rodríguez, A.; Tabernero García, C.

Servicio de Neurología. Hospital General de Segovia.

**Objetivos:** Se presenta un caso de síndrome de Joubert (SJ), subtipo óculo-renal.

**Material y métodos:** Mujer, natural de Rumanía, padres no consanguíneos, hermano mayor con misma clínica. Embarazo y parto normal, a los tres meses presenta dificultades visuales y nistagmo sensorial, diagnosticándose de amaurosis congénita de Leber (ACL). Posteriormente, retraso en la adquisición de hitos motores, hipotonía, ataxia cerebelosa y discapacidad intelectual. A los 19 años, tras empeoramiento de su situación basal, presenta insuficiencia renal secundaria a nefronoptisis precisando diálisis y posterior trasplante renal.

**Resultados:** Se realizó estudio genético a su hermano, identificándose la presencia en heterocigosis de dos variantes patogénicas en el gen CEP290, así como dos variantes de significado clínico incierto en los genes CEP290 y CSPP1. En la RM se observa malformación cerebelosa, atrofia del vermis cerebeloso, aumento del tamaño del IV ventrículo, alargamiento de los pedúnculos cerebelosos superiores, formando el signo del diente molar.

**Conclusión:** El SJ es una enfermedad rara genética, autosómica recesiva, específicamente una ciliopatía primaria. Se diagnostica mediante tres criterios: presencia del signo del diente molar en la RM, hipotonía en la infancia con posterior ataxia y discapacidad intelectual. La presencia de otros trastornos sistémicos definirá los fenotipos, siendo el de este caso el subtipo óculo-renal, asociado claramente con el gen CEP290. La función renal adecuada en la infancia no garantiza la normalidad futura. El establecimiento del gen-fenotipo garantiza la evaluación y el tratamiento óptimo de las complicaciones de la enfermedad. La terapia génica es una gran promesa para el tratamiento de las enfermedades renales quísticas y ACL asociadas con SJ.

## 18759. PACIENTE CON PREMUTACIÓN DE X FRÁGIL ASOCIADA A ALTERACIONES CONDUCTUALES, TEMBLOR, ATAXIA E IMÁGENES COMPATIBLES CON DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA FRONTOTEMPORAL, FENOTIPO FXAND

Espinosa Vinces, C.<sup>1</sup>; Villino Rodríguez, R.<sup>1</sup>; Abedrabbo Lombeyda, F.<sup>1</sup>; Pérez Prol, C.<sup>1</sup>; Atorrasagasti Villar, A.<sup>1</sup>; Gimeno Rodríguez, M.<sup>1</sup>; Rivero Rodríguez, D.<sup>2</sup>; Luquin, M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Clínica Universidad de Navarra; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Toledo.

**Objetivos:** Describir un caso de premutación del X frágil asociado a demencia frontotemporal, temblor y ataxia en contexto de fenotipo FXAND.

**Material y métodos:** Descripción de un caso.

**Resultados:** Varón de 71 años con antecedente de hiperplasia prostática benigna. Consulta inicialmente por fallos de memoria sin objetivar patología. Siete años más tarde describe ligero temblor en extremidades superiores de predominio derecho e inestabilidad de la marcha con varias caídas. Su familia describe que ha presentado episodios de desinhibición, apatía, desorientación y alucinaciones visuales. La exploración neurológica reveló desorientación temporoespacial, signo del aplauso positivo, disartria, nistagmus horizontal agotable y limitación de la supraversión de la mirada. Ligero temblor de actitud en extremidades superiores de predominio derecho. Coordinación talón-rodilla alterada. Marcha atáxica con tandem ligeramente inestable. La valoración cognitiva reportó un DCL multidominio con alteraciones conductuales y repercusión significativa diaria. La RM cerebral reportó leuкоaraiosis grado 2-3 de Fazekas, áreas de hiperseñal en pedúnculos cerebelosos medios, atrofia corticosubcortical de predominio frontotemporal y ventriculomegalia. La PET cerebral con 18F-FDG realizada inicialmente reveló hipometabolismo cortical frontal dorsomedial, dorsolateral y en caudado izquierdos. PET con 18F-dopa sin alteraciones. La PET con 18F-FDG de seguimiento a los 7 años objetivó hipometabolismo frontal bilateral y afectación de región parietotemporal de predominio izquierdo. El estudio genético mostró expansión del triplete CGG en rango de premutación (87 ± repeticiones).

**Conclusión:** Nuestro caso muestra que la premutación del X frágil variante FXAND debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de pacientes con demencia frontotemporal (variante conductual), temblor y ataxia en etapa adulta.

## 19190. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y UN PROTOCOLO SOBRE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Montero Ramírez, E.<sup>1</sup>; Domínguez Mayoral, A.<sup>1</sup>; Busquier, T.<sup>2</sup>; Pérez de León, J.<sup>3</sup>; Sánchez, A.<sup>4</sup>; Sánchez, F.<sup>5</sup>; González, A.<sup>6</sup>; Montaner Villalonga, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena; <sup>2</sup>Servicio de Radiología. Hospital Virgen Macarena; <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen Macarena; <sup>4</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Virgen Macarena; <sup>5</sup>Unidad de Biología Molecular y Genética. Hospital Virgen Macarena; <sup>6</sup>Cirugía Plástica. Hospital Virgen Macarena.

**Objetivos:** La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) es una enfermedad minoritaria (prevalencia estimada de 1/3.000 nacidos vivos), hereditaria con herencia autosómica dominante y multisistémica, por lo que requiere de la implicación de múltiples especialistas.

**Material y métodos:** Se ha realizado una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA y con las conclusiones se ha realizado un protocolo de actuación local en Sevilla.

**Resultados:** Debemos sospechar NF-1 en pacientes con manchas de color café con leche, efélides axilares o inguinales, neurofibromas, alteraciones óseas y nódulos de Lisch. En el sistema nervioso, puede haber tumores periféricos, gliomas de nervio óptico, hidrocefalia y lesiones de sustancia blanca. Los criterios diagnósticos vigentes de 2021 comprenden datos clínicos y/o genéticos. Como eje central del seguimiento neurológico recomendamos realizar neuroimágenes de control anualmente debido al potencial beneficio para el cribado de tumores paucisintomáticos. El estudio de RM basal incluirá angioRM para descartar la arteriopatía de moyamoya asociada, que no se repetirá si la primera es negativa. Nuestro protocolo multidisciplinar cuenta otros servicios para descartar otros tumores asociados como feocromocitoma, neurinoma del acústico o cáncer mamario.

**Conclusión:** La instauración de protocolos locales puede permitir mejorar el pronóstico de las complicaciones asociadas a enfermedades minoritarias como la NF-1.