

compatibles con miopatía. En todos ellos, la debilidad que predomina es axial. El 60% de ellos presenta una hiperlordosis lumbar y el 26,7% rigidez axial. Solo uno de ellos presenta *dropped-head*, sin embargo, en 8 de 15 pacientes se objetiva una debilidad cervical. El 53% de los pacientes presentan alteración respiratoria precoz y solo uno de ellos cardiopatía. Todos los casos son genéticamente determinados (GAA, VCP, CAPN3, PYGM, DYSE, DNAJB4, TNNT1, FHL1, CHRNE, GMPPB y MTTL1 mitocondrial), salvo un caso con miopatía nemalínica adquirida de inicio en el adulto y otro sin diagnóstico final tras estudio extenso. **Conclusión:** La debilidad de predominio axial es una afectación que pasa desapercibida al inicio del cuadro dado que la musculatura paraspinal no suele explorarse de forma reglada. Sin embargo, su identificación puede resultar muy útil en el diagnóstico diferencial.

21141. MUTACIÓN HETEROCIGOTA EN EL GEN SH3TC2 COMO CAUSA DE NEUROPATÍA HEREDITARIA CON TENDENCIA A LA PARÁLISIS POR PRESIÓN (NHPP)

Cobo Roldán, L.; Carrasco Sevilla, M.; Rodríguez Navas, S.; Gómez Caravaca, M.

Servicio de Neurología. Hospital Reina Sofía.

Objetivos: La neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis a la presión (NHPP) es un trastorno autosómico dominante poco común, generalmente causado por mutaciones en el gen de la proteína mielina 22 (PMP22), caracterizado por mononeuropatías periféricas indoloras recurrentes secundarias a traumatismos o compresiones menores. El nervio peroneo es el más comúnmente afectado. Las mutaciones del gen SH3TC2 se han relacionado con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4C (autosómica recesiva) y casos de síndrome del túnel carpiano familiar (autosómica dominante).

Material y métodos: Presentamos dos hermanos con mononeuropatía periférica cubital recurrente asociada a una mutación heterocigota del gen SH3TC2.

Resultados: Varón de 16 años con afectación grave cubital bilateral de tres meses de evolución. No refiere traumatismo previo ni posturas mantenidas. Como antecedentes familiares, un hermano de 14 años intervenido de neuropatía cubital derecha. En estudio neurofisiológico se evidencia afectación bilateral de ambos nervios cubitales a nivel del codo, presentando una afectación axonal importante y ausencia de respuestas sensitivas. Se realizó RM de codo y columna cervical, descartando lesión compresiva. Fue intervenido de ambos de forma consecutiva, requiriendo reintervención del lado derecho a los tres años por reaparición de la clínica. Tras estudio genético realizado a ambos hermanos se evidencia variante c.1494T>C en el gen SH3TC2.

Conclusión: Ante una sospecha de NHPP sería necesario ampliar con el estudio de mutaciones menos frecuentes con las que se pueden asociar, como en nuestros casos, pudiéndose encontrar formas de presentación atípicas no descritas hasta ahora.

20274. NODOPATÍA AUTOINMUNE ANTI-CONTACTIN-1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOMARCADORES Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Caballero Ávila, M.¹; Martín Aguilar, L.¹; Pascual Goñi, E.¹; Michael, M.²; Koel-Simmelink, M.³; Höftberger, R.⁴; Wanschitz, J.⁵; Alonso Jiménez, A.⁶; Armangué, T.⁷; Baars, A.⁸; Carbayo, Á.¹; Castek, B.⁹; Collet Vidiella, R.¹; de Winter, J.⁶; del Real, M.¹⁰; Delmont, E.¹¹; Diamanti, L.¹²; Doneddu, P.¹³; Hiew, F.¹⁴; Gallardo, E.¹; González, A.¹⁵; Grinzingher, S.¹⁶; Horga, A.¹⁷; Iglseder, S.¹⁸; Jacobs, B.⁸; Jauregui, A.¹⁵; Killestein, J.³; Lindeck Pozza, E.¹⁹; Martínez Martínez, L.²⁰; Nobile-Orazi, E.¹³; Ortiz, N.²¹; Pérez Pérez, H.²²; Poppert, K.¹⁹; Ripellino, P.²³; Roche, J.²⁴; Rodríguez de Rivera, F.²⁵; Rostasy, K.²⁶; Sparasci, D.²³; Tejada Illa, C.¹; Teunissen, C.³; Vegezzi, E.¹²; Xuclà Ferrarons, T.²⁷; Zach, F.²⁸; Wieske, L.²; Eftimov, F.²; Lleixà, C.¹; Querol, L.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;

²Servicio de Neurología. Amsterdam University Medical Center. University of Amsterdam; ³Neurochemistry Laboratory and Biobank. Amsterdam University Medical Center. University of Amsterdam;

⁴Division of Neuropathology and Neurochemistry. Department of Neurology. Medical University of Vienna; ⁵Servicio de Neurología. Medical University of Innsbruck; ⁶Servicio de Neurología. Antwerp University Hospital; ⁷Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu; ⁸Servicio de Neurología. Erasmus MC, University Medical Center; ⁹Servicio de Neurología. Landeskrankenhaus Villach;

¹⁰Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real; ¹¹Servicio de Neurología. Hospital La Timone; ¹²Servicio de Neurología. IRCCS Mondino Foundation; ¹³Servicio de Neurología. IRCCS Humanitas Research Hospital; ¹⁴Servicio de Neurología. Sunway Medical Centre; ¹⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Cruces; ¹⁶Servicio de Neurología. Christian-Doppler Klinik; ¹⁷Servicio de Neurología. Complejo Universitario de San Carlos; ¹⁸Servicio de Neurología. Krankenhaus Barmherzige Brüder; ¹⁹Servicio de Neurología. Klinik Favoriten; ²⁰Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ²¹Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Sant Joan de Reus; ²²Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Canarias; ²³Servicio de Neurología. Neurocenter of Southern Switzerland. Ente Ospedaliero Cantonale; ²⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet; ²⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz; ²⁶Servicio de Neuropediatría, Children's Hospital Datteln, Witten/Herdecke University; ²⁷Servicio de Neurología. Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi; ²⁸Servicio de Neurología. Kardinal Schwarzenberg Klinikum.

Objetivos: Analizar la evolución clínica y biomarcadores en pacientes con nodopatía autoinmune (NA) anti contactin-1 (CNTN1).

Material y métodos: Se recogieron datos retrospectivos clínicos y de respuesta a tratamiento de pacientes con NA anti-CNTN1+. Se analizaron títulos de anticuerpos, neurofilamentos de cadena ligera (sNFL) y niveles de CNTN1 soluble en suero (sCNTN1), en muestras iniciales y de seguimiento.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes que presentaban una neuropatía sensitivo-motora progresiva (76,7%) con afectación distal (87,1%), ataxia (71,4%) y discapacidad grave (mediana mRS en el nadir 4, INCAT 8, RODS 10). Ocho pacientes tenían debilidad facial (25,8%) y once (35%) afectación renal. Treinta pacientes (97%) recibieron IgEV y 22 (71%) corticoides. Solo un paciente alcanzó la remisión con IgEV, mientras que tres pacientes con corticoides (14%). El rituximab fue eficaz en 21/22 pacientes, recibiendo la mayoría (72%) una sola infusión. Se detectaron cuatro (12,9%) recaídas tras una mediana de seguimiento desde el tratamiento de 25 meses [12-48]. Los títulos de anti-CNTN1 se correlacionaron con las escalas clínicas y negativizaron después del tratamiento (20/21 pacientes). Los sNFL fueron significativamente más altos y la sCNTN1 significativamente más baja en los pacientes comparado con controles sanos (sNFL: 135,9 vs. 7,48 pg/ml, sCNTN1: 25,03 vs. 22.186 pg/ml, p < 0,0001). Tanto sNFL como sCNTN1 se normalizaron tras el tratamiento.

Conclusión: Los pacientes con NA antiCNTN1+ tienen un perfil clínico característico. Las recaídas son infrecuentes, lo que sugiere que el tratamiento continuo es innecesario. Los títulos de anticuerpos anti-CNTN1, sNFL y sCNTN1 son útiles para monitorizar la actividad clínica en estos pacientes.

20769. IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN PATOGENICA EN ARPP21 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

Carbayo Viejo, Á.¹; Dols Icardo, O.²; Jericó Pascual, I.³; Blasco Martínez, O.⁴; López Pérez, M.⁴; Bernal Noguera, S.⁵; Rodríguez Santiago, B.⁵; Cusco, I.⁵; Turon Sans, J.¹; Vesperinas Castro, A.¹; Llansó Caldentey, L.¹; Caballero Álvarez, M.¹; Cabezas Torres, M.¹; Pagoda Lorz, I.⁶; Torné, L.⁶; Illán Gala, I.¹; Rubio Guerra, S.¹; Álvarez Sánchez, E.¹; Muñoz Llahuna, L.¹; Valle Tamayo, N.¹; Gelpí, E.⁷; Cortés Vicente, E.¹; Rojas García, R.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ²Unidad de Memoria. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ³Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Navarra; ⁴Servicio de Neurología. Complejo Hospital San Pedro; ⁵Servicio de Neurogenética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; ⁶Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra; ⁷Servicio de Neurociencias. Division of Neuropathology and Neurochemistry, University of Vienna.

Objetivos: Entre el 5-10% de los casos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) tienen antecedentes familiares de la enfermedad, de los cuales un 30% no tiene una causa genética identificable tras un estudio genético amplio. La detección de picos de incidencia de enfermedad en un área geográfica restringida puede sugerir una causa genética subyacente. El objetivo de este trabajo es la identificación de nuevos genes relacionados con la ELA en pacientes con estudio genético dirigido negativo.

Material y métodos: Se detectó una mayor incidencia de casos de ELA esporádica y, especialmente, casos familiares, en una pequeña región de La Rioja (España), en comparación con los datos demográficos y epidemiológicos disponibles. Se realizó la secuenciación del genoma completo en un grupo de 12 pacientes con ELA (cinco de ellos familiares) provenientes de esta área, para la detección de variantes candidatas. Se amplió el estudio para incluir a miembros de la familia afectados y casos adicionales de una región geográfica circundante más amplia. Se descartó la existencia de mutaciones en otros genes causales de ELA conocidos.

Resultados: Identificamos una mutación de tipo *missense* (c.1586C>T; p.Pro529Leu; NM_001267619) en el gen ARPP21, no categorizado como causante de ELA en la bibliografía, que codifica una proteína de unión a ARN, en un total de 10 pacientes con ELA, pertenecientes a 7 familias no emparentadas. No se encontraron mutaciones en otros genes causantes de ELA en esos pacientes.

Conclusión: Nuestros resultados apoyan el papel de ARPP21 como un nuevo gen causante de la ELA de forma independiente.

Enfermedades neuromusculares II

20571. RENTABILIDAD Y HALLAZGOS DEL ESTUDIO DEL EXOMA CLÍNICO EN HIPERCKEMIAS ASINTOMÁTICAS/PAUCISINTOMÁTICAS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO TERCARIO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

Pérez Rangel, D.¹; Bermejo Guerrero, L.¹; Martín Jiménez, P.¹; Enguídanos Parra, M.¹; Sanzo Esnola, N.¹; Ramírez Sánchez-Ajofrín, J.¹; Arteche López, A.²; Martín Casanuevas, M.³; Domínguez González, C.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Servicio de Neurogenética. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Objetivos: Analizar los resultados de los exomas clínicos realizados en pacientes con hiperckemia asintomática/paucisintomática e identificar factores predictores positivos.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con hiperckemia asintomática/paucisintomática (CK > 1,5 veces límite superior), a los que se les realizó un exoma entre 2018 y 2023. Se excluyeron casos con síntomas significativos o exploración patológica.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes con mediana de edad 29,9 años, 34,9% mujeres; en 9 (20,9%) se alcanzó un diagnóstico genético (3DMD, 4RYR1, 1AN05, 1PYGM), 28 (65,1%) resultaron negativos y 6 no concluyentes. 16,7% tenía antecedentes familiares neuromusculares. La mediana del primer valor de CK fue 800,0 [rango intercuartílico (RIC) 492,0-4.000,0] U/l. 6 tuvieron un episodio de rabdomiolisis y 3

más de uno, 10 calambres, 16 mialgias posejercicio. A 28 se les hizo EMG, 5 patológicos; a 25 RM muscular con 9 patológicas; se hizo biopsia muscular en 28, 4 patológicas. En los que no se obtuvo un primer resultado genético positivo, en 9 se estableció en la última visita un diagnóstico de presunción alternativa. Los casos positivos tenían una mayor cifra mínima de CK (431 [387-658] U/l vs. 265 [108-465] U/l, $p = 0,04$, u de Mann-Whitney). El sexo femenino ($p = 0,04$) y un resultado patológico de la biopsia ($p = 0,028$) se correlacionaban con un resultado positivo en nuestra muestra (test de Fisher).

Conclusión: Tras descartar causas comunes de hiperckemia, la rentabilidad del estudio genético es mayor en mujeres con CK sostenida > X2,5. La única prueba adicional cuyo resultado patológico predice una causa genética subyacente es la biopsia muscular.

20975. POLINEUROPATÍA AXONAL SENSITIVA EN PACIENTES CON DÉFICIT TIMIDINA QUINASA 2

Martín Jiménez, P.¹; Bermejo Guerrero, L.¹; Morís, G.²; Muelas, N.³; Domínguez González, C.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre;

²Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias;

³Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

Objetivos: El déficit de timidina quinasa 2 (TK2) es una enfermedad mitocondrial recesiva ultrarrara, debida a una alteración en la síntesis del ADN mitocondrial. Las formas de inicio tardío se manifiestan fundamentalmente como miopatía progresiva con afectación respiratoria temprana y frecuente alteración ocular. Se han descrito casos aislados con manifestaciones extramusculares, como polineuropatía axonal sensitiva, cuya frecuencia e impacto clínico es poco conocida.

Material y métodos: Se presentan características clínicas, de laboratorio y estudios neurofisiológicos de 9 pacientes con déficit TK2 de inicio tardío seguidos en una Unidad de Enfermedades Neuromusculares.

Resultados: Mujeres = 4. Edad media de inicio de síntomas: 26 años (rango 1-45). Fenotipos: 5 miopatía progresiva, 3 oftalmoplejía externa progresiva crónica plus, 1 intolerancia al ejercicio. 6 ventilación mecánica no invasiva por insuficiencia respiratoria (capacidad vital forzada media 62,7%, rango 39-93). En los estudios de conducción se objetivaron datos de polineuropatía axonal sensitiva longitud-dependiente en 7/9 (amplitudes de los potenciales de acción sensitiva muy disminuidas o ausentes en nervio sural y peroneo superficial, velocidad de conducción normal; estudios de conducción sensitiva en miembros superiores y de conducción motora en miembros inferiores y superiores normales). En los 7 pacientes con polineuropatía no se evocaban reflejos aquileos. Ninguno refería síntomas sensitivos. La variante genética más frecuentemente identificada fue c.604_606delAAG (p.Lys202del), presente en 11/14 alelos.

Conclusión: La polineuropatía axonal sensitiva longitud-dependiente es un hallazgo frecuente en los pacientes con déficit de TK2 de inicio tardío, a pesar del escaso correlato clínico. Su hallazgo en pacientes con miopatía debe hacer sospechar este diagnóstico.

20861. GIVINOSTAT EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: COMPARACIÓN DE HISTORIA NATURAL APLICANDO PUNTUACIÓN DE PROPENSIÓN

Gómez Andrés, D.¹; Sansone, V.²; Phan, H.³; Willis, T.⁴; Michela, M.⁵; Scoto, M.⁶; Vandernorne, K.⁷; Cazzaniga, S.⁸; Coceani, N.⁸; Bettica, P.⁸; McDonald, C.⁹

¹Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ²Servicio de Neurología. ASST Grande Ospedale Metropolitano Milan; ³Direction. Rare Disease Research; ⁴Pediatric Neurology Department. The Robert Jones and Agnes Hunt Orthopaedic Hospital. NHS Foundation Trust; ⁵Neuromuscular Disorders. The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre. Freeman Hospital; ⁶Dubowitz Neuromuscular Centre. MRC Centre for