

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

<sup>2</sup>Unidad de Memoria. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Navarra; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospital San Pedro;

<sup>5</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;

<sup>6</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra; <sup>7</sup>Servicio 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 TERCIARIO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

Pérez Rangel, D.<sup>1</sup>; Bermejo Guerrero, L.<sup>1</sup>; Martín Jiménez, P.<sup>1</sup>; Enguñados Parra, M.<sup>1</sup>; Sanzo Esnaola, N.<sup>1</sup>; Ramírez Sánchez-Ajofrín, J.<sup>1</sup>; Artech López, A.<sup>2</sup>; Martín Casanuevas, M.<sup>3</sup>; Domínguez González, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre;

<sup>2</sup>Servicio de Genética. Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>3</sup>Servicio 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, 1ANO5, 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 rabdomiólisis 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 alternativo. 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.<sup>1</sup>; Bermejo Guerrero, L.<sup>1</sup>; Morís, G.<sup>2</sup>; Muelas, N.<sup>3</sup>; Domínguez González, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre;

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias;

<sup>3</sup>Servicio 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.<sup>1</sup>; Sansone, V.<sup>2</sup>; Phan, H.<sup>3</sup>; Willis, T.<sup>4</sup>; Michela, M.<sup>5</sup>; Scoto, M.<sup>6</sup>; Vandenborne, K.<sup>7</sup>; Cazzaniga, S.<sup>8</sup>; Coceani, N.<sup>8</sup>; Bettica, P.<sup>8</sup>; McDonald, C.<sup>9</sup>

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