

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que un mayor envejecimiento biológico tendría un rol significativo en el incremento del riesgo de cáncer observado en los pacientes supervivientes de un ictus.

## 21018. ENFERMEDAD MONOGENICA CEREBRAL DE PEQUEÑO VASO EN LA PROVINCIA DE ALMERÍA

García Ruiz, B.; Amaya Pascasio, L.; Zazo Luengo, A.; Garrido Hernández, T.; Arjona Padillo, A.; Martínez Sánchez, P.

*Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas.*

**Objetivos:** La enfermedad monogénica de pequeño vaso (EMPV) es una causa creciente de ictus y demencia vascular. Nuestro objetivo es describir los fenotipos asociados a esta enfermedad en Almería.

**Material y métodos:** Estudio observacional de los casos de EMPV diagnosticados por el único Servicio de Neurología de la provincia de Almería (750.000 habitantes) entre 2008 y 2023. Se registraron aquellos pacientes con mutaciones en los siguientes genes: NOTCH3, HTRA1, COL4A1/COL4A2, TREX1, CTSA y GLA. Se analizaron las características demográficas, clínicas y radiológicas.

**Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes: 10 con afectación del gen NOTCH3 (CADASIL), 6 del HTRA1 en heterocigosis (CADASIL tipo 2), 4 del COL4A1 y 1 del GLA (enfermedad de Fabry). La edad media de debut osciló entre 15 (NOTCH3) y 62 años (COL4A1). Las frecuencias del fenotipo clínico variaron ampliamente: ictus isquémico 67% (HTRA1) a 25% (COL4A1); ictus hemorrágico 50% (COL4A1) a 0% (NOTCH3); deterioro cognitivo 54% (NOTCH3) a 0% (HTRA1). Únicamente pacientes con NOTCH3 desarrollaron trastornos psiquiátricos (54%) o progresión rápida de la enfermedad (27%). Los síntomas extraneurológicos se asociaron mayormente a mutaciones del gen GLA (100%) y HTRA1 (83%). La afectación de sustancia blanca (SB) fue mayor en pacientes con mutación NOTCH3 (Fazekas 2-3 en 90% de casos). Sin embargo, todos presentaron afectación de SB periventricular.

**Conclusión:** CADASIL y CADASIL tipo 2 fueron las EMPV más frecuentes en Almería. Los pacientes con CADASIL tipo 1 presentaron un curso más incapacitante de la enfermedad y una mayor afectación de la SB.

## 21079. SERIE DE CASOS DE CADASIL EN UNA UNIDAD DE REFERENCIA EN ANDALUCÍA

Domínguez Mayoral, A.<sup>1</sup>; Núñez Jurado, D.<sup>2</sup>; de Torres Chacón, R.<sup>1</sup>; Busquier, T.<sup>3</sup>; Pérez Sánchez, S.<sup>1</sup>; Montaner Villalonga, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena; <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena; <sup>3</sup>Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena.

**Objetivos:** Las causas genéticas pueden representar hasta el 5% de los ictus, siendo el CADASIL la enfermedad más frecuente.

**Material y métodos:** Este es un estudio transversal de pacientes con CADASIL en una unidad de referencia en Andalucía. El diagnóstico molecular (realizado en todos los casos) se basó en paneles genéticos en sintomáticos y estudio dirigido en asintomáticos. Se incluyen resonancias cerebrales protocolizadas con secuencias T1 y FLAIR. Se han seguido las guías europeas para el tratamiento.

**Resultados:** Se registran 36 pacientes, con una mediana de 52 años. El 67% son mujeres. Entre todas las mutaciones patógenas del gen NOTCH-3, la clasificación de predicción fenotípica de riesgo era alto en el 58% e intermedio en el 39%. El 53% de los pacientes habían tenido un ictus isquémico o AIT. El 94% de los casos tenía una escala de Rankin modificada de 0-2, el 3% de 3 y el 3% de 4, no habiendo más pacientes con puntuaciones de mRS mayores. Respecto a la escala Fazekas, la puntuación de 0 la tenía el 8%, el 36% tenía 1 y el 56% poseía 2-3 puntos. El 55,55% no tenía cavitaciones lacunares en resonancia, el 27,77% tenía entre 1-5 lagunas y el 16,65% tenía > 5 lesiones.

Todos los pacientes con ictus se trataron con antiagregantes. No se han detectado hemorragias cerebrales.

**Conclusión:** Solo existe otra serie de casos publicada en España (pero sin confirmación genética en todos los pacientes), resaltando la relevancia de nuestro estudio. La especialización en las unidades de referencia puede mejorar la asistencia.

## 21174. MICRODELECIÓN DEL CROMOSOMA 6Q22 CON AFECTACIÓN DEL GEN NUS1 COMO CAUSA DE MIOCLONÍAS MULTIFOCALES Y TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO: CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

Ribacoba Díaz, C.<sup>1</sup>; Fernández Revuelta, A.<sup>1</sup>; Ruiz-Ocaña de las Cuevas, G.<sup>2</sup>; Arias Vivas, E.<sup>2</sup>; García Ron, A.<sup>2</sup>; García-Ramos García, R.<sup>1</sup>; López Valdés, E.<sup>1</sup>

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

**Objetivos:** Las variaciones del número de copias genómicas constituyen una causa importante de trastornos neurológicos. Las nuevas técnicas de mapeo y secuenciación del genoma están permitiendo detectar dichas variaciones y establecer su correlación clínica.

**Material y métodos:** Caso clínico.

**Resultados:** Mujer de 19 años en seguimiento desde los 6 meses por un cuadro no progresivo de mioclonías facioabrahiales, mioquimias faciales (vídeo) y discapacidad intelectual. Para el diagnóstico, se realiza analítica sanguínea, video-electroencefalograma, electromiograma y resonancia magnética craneal, sin alteraciones significativas. Cariotipo normal. Se solicita primero estudio genético para discinesia paroxística benigna y ADCY5, y posteriormente secuenciación del exoma y despistaje de ataxias espinocerebelosas, todos negativos. Destaca un cociente intelectual de 55 (percentil 0,1), por lo que se solicita un *array* de hibridación genómica comparativa dirigido a trastornos del neurodesarrollo en el que se detecta delección *de novo* del cromosoma 6q22.1 que afecta a los genes NUS1, DCBLD1, GOPC, SLC35F1. Por la presencia de mioclonías, se prueba tratamiento con clonazepam, piracetam, levetiracetam y tetrabenazina, con efecto transitorio, manteniendo en la actualidad ácido valproico y brivaracetam.

**Conclusión:** La discapacidad intelectual asociada a las mioclonías fue clave para solicitar pruebas de diagnóstico genético adicionales. El gen NUS1 se localiza en el segmento terminal del cromosoma 6q22.1. Recientemente se han descrito variaciones en su número de copias causantes de trastornos del movimiento, trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. El amplio espectro fenotípico de esta mutación junto con la necesidad de técnicas de diagnóstico genéticas específicas hacen pensar en un posible infradiagnóstico de esta entidad.

## 21229. NUEVA MUTACIÓN EN KRIT1 COMO CAUSANTE DE CAVERNOMATOSIS FAMILIAR

Delgado Bárcena, L.; Fernández Ramajo, C.; Sancho Valderrama, B.; Romano Flores, L.; Gallego Prieto, M.; Arteta Gutiérrez, N.; Bonilla Zhañay, A.; Madrigal Lkhrou, E.; Ortega Cubero, S.

*Servicio de Neurología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.*

**Objetivos:** Descripción de nueva variante en el gen KRIT1 como causante de cavernomatosis familiar (CCM1).

**Material y métodos:** Varón de 81 años con antecedentes personales de HTA, HBP, hemangiomas múltiples, melanoma, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma microinfiltrante de conjuntiva, y ampuloma renal. En tratamiento con dutasterida y tamsulosina. Entre los antecedentes familiares destaca ser el quinto de un total de seis hermanos. Padre fallecido a los 88 años con diagnóstico clínico de cavernomatosis múltiple y un hermano por un ictus hemorrágico con el mismo diagnóstico. Acude a la consulta de neurología por quejas cognitivas con diagnóstico de deterioro cognitivo leve no amnésico de perfil subcortical y leves

signos parkinsonianos. Realizada RM craneal se objetivan alteraciones sugestivas de cavernomatosis múltiple, por lo que se realiza estudio genético dirigido.

**Resultados:** Se descargan mutaciones en el gen NF1, también deleciones/duplicaciones de gran tamaño de los genes CCM1/KRIT1, CCM2 y CCM3/PDCC10 y la mutación más frecuente en el exón 13 del gen CCM1/KRIT1. En estudio complementario se detecta una variante heterocigota nueva en el gen KRIT1 (c.729+1delG>A), con predicción de ser patogénica. El estudio de ARNm demostró que causa la delección de un nucleótido en el exón 9, generando un codón de parada prematuro en la posición 244 de la proteína (p. Val244Ter).

**Conclusión:** La cavernomatosis familiar es una patología genética autosómico dominante, de expresión variable, y penetrancia incompleta. En el 70% de los casos hay mutaciones a nivel de los genes CCM1 (el más afecto), CCM2 y CCM3. Describimos una nueva variante como causa de CCM1 (c.729+1del G>A; p. Val244 Ter).

## 21428. TRASTORNOS GENÉTICOS DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO

Martínez Salmerón, M.<sup>1</sup>; Amaya Pascasio, L.<sup>1</sup>; Olea Rodríguez, P.<sup>1</sup>; Rodríguez Sánchez, F.<sup>2</sup>; Velázquez de Castro, C.<sup>3</sup>; Rodríguez Sánchez, A.<sup>4</sup>; Arjona Padillo, A.<sup>1</sup>; Martínez Sánchez, P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas;

<sup>2</sup>Servicio de Laboratorio. Hospital Torrecárdenas; <sup>3</sup>Servicio de Laboratorio. Complejo Hospitalario Torrecárdenas; <sup>4</sup>Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO).

Complejo Hospitalario Torrecárdenas.

**Objetivos:** Describir la frecuencia de polimorfismos/variaciones de genes de hemostasia, aislados o agrupados, en pacientes con ictus isquémico de etiología indeterminada, especialmente en los criptogénicos.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal (agosto 2020-febrero 2023) incluyendo pacientes con ictus isquémico de etiología indeterminada y con sospecha de componente genético. Se realizó un panel genético de ictus incluyendo 737 genes (trastornos de la coagulación, enfermedad de pequeño/gran vaso, cardiopatías, malformaciones vasculares, trastornos metabólicos y otras causas de ictus). Se analizaron las alteraciones de los genes relacionado con trombofilia.

**Resultados:** 53 pacientes incluidos: 41 ictus isquémicos (16 criptogénicos). Se detectaron polimorfismos/variantes en los siguientes genes de la hemostasia: ABO, ETV6, F2, F3, F5, F8, F10, F11, F12, F13, FANCD2, GP1BA, HRG, ITGB3, JAK2, LMAN, LYST, LDB3, MYH9, MPIG6B, MTHFR, PROCR, PROS1, RASGRP2, SLFN14, SERPINF2, SERPINA10, SH2B3, SRC, SERPIND1, TBXAS1, TBXA2R, TUBB1, VWF. El 97,6% de los pacientes (100% de los ictus criptogénicos) presentaron alguna variante/polimorfismo (15 de significado incierto, 33 de bajo riesgo, 22 descritas como alto riesgo), donde el 83% agregaron más de dos variantes/polimorfismos.

**Conclusión:** Un alto porcentaje de los ictus isquémicos de etiología indeterminada y con sospecha de base genética presentaron algún polimorfismo/variante genética asociado a trombofilia. Además, 8 de cada 10 presentan al menos dos alteraciones simultáneas.

## 20155. PARKINSON'S DISEASE GENETICS IN THE CANARY ISLANDS; EL ESTUDIO PDGENCI

Lorenzo Betancor, O.<sup>1</sup>; Arbelo González, J.<sup>2</sup>; Díaz Feliz, L.<sup>3</sup>; Carretero Curbelo, P.<sup>4</sup>; Zabetian, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurology Service. Veterans Affairs Puget Sound Health Care System. University of Washington School of Medicine; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospitales Universitarios San Roque. Facultad de Medicina, Universidad Fernando Pessoa-Canarias; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospitales Universitarios San Roque; <sup>4</sup>Facultad de Medicina. Universidad Fernando Pessoa-Canarias.

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio es identificar nuevos genes que causen enfermedad de Parkinson (EP) en la población de las Islas Canarias, que ha estado genéticamente aislada durante siglos y cuyo genoma contiene hasta un 30% de ascendencia bereber.

**Material y métodos:** Durante los últimos 15 años hemos analizado nueve familias canarias con EP utilizando diferentes técnicas genéticas. El estudio PDGenCI reclutará otras siete familias identificadas hasta el momento y empezará a incluir individuos con EP esporádica y controles para realizar un estudio poblacional. Se realizará un mapeo de mezcla genética utilizando las muestras de Canarias y casos y controles del norte de África para identificar regiones del genoma que puedan estar asociadas a EP.

**Resultados:** De las nueve familias analizadas, dos son portadoras de la mutación p.G2019S en LRRK2, dos son portadoras de mutaciones nuevas en PINK1 (c.1488+1G>A y c.1252\_1488del), y una es portadora de la variante p.A320V en VPS35, una variante que se ha descrito solo en dos individuos con EP previamente. La variante causal de las otras cuatro familias no se ha identificado aún, a pesar de haber secuenciado el exoma completo de múltiples afectos de cada familia.

**Conclusión:** Mutaciones en genes conocidos causan EP en algunas familias de las Islas Canarias. En otras, el gen causal aún no se ha identificado. El objetivo de este proyecto es identificar mutaciones en esos genes no identificados que pudieron ser introducidos en las islas por los pobladores bereberes que habitaban las islas antes de la conquista.

## 21534. EL RETO DIAGNÓSTICO DE LAS CANALOPATÍAS PRODUCIDAS POR VARIACIONES EN EL GEN DE CACN1A

Arias Gómez, M.<sup>1</sup>; Eiris Puñal, J.<sup>2</sup>; Arias Rivas, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; <sup>2</sup>Servicio de Pediatría-Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

**Objetivos:** Descripción de una familia, con dos miembros afectados, ambos portadores de una misma variante patogénica en gen de CACN1A, pero con cuadros clínicos y de neuroimagen polimorfos que motivaron retrasos y cambios en los diagnósticos recibidos.

**Material y métodos:** 1) Varón de 45 años (padre), a los 35 años consultó por episodios de mareo, visión de puntos negros y pesadez cefálica; a los 40, consultó por cefalea intensa y parestesias transitorias, y se constató toma de cocaína; a los 42, ingresó por cefalea, debilidad y parestesias de hemicuerpo derecho. Leve ataxia de línea media y nistagmo vertical en la exploración al alta. 2) Varón de 14 años (hijo): ingresó por fiebre, cefalea, vómitos, agitación/obnubilación; anteriormente había sufrido un episodio de cefalea con hemiparesia/hemihipoestesia transitorias. Abuelos paternos sin patología neurológica.

**Resultados:** Estudios analíticos de sangre y LCR, incluidos estudios microbiológicos, normales en ambos. RM cerebral en padre: atrofia cerebelosa y lesiones de sustancia blanca de disposición similar a las de la esclerosis múltiple, algunas con captación de contraste, que desaparecieron en controles posteriores. RM cerebral en el hijo: captación meníngea transitoria, leve atrofia de vermis. PEV, PESS normales en ambos; EEG: lentificación en hemisferio derecho en el hijo, durante el ingreso. Estudio genético en ambos: variante c1994C>T (p.Thr665Met) en gen de CACN1A.

**Conclusión:** Las variantes genéticas en el gen de CACN1A pueden producir cuadros solapados (ataxia episódica/progresiva, nistagmo, migraña episódica, encefalopatía); la atrofia cerebelosa se constata tempranamente; en casos excepcionales pueden objetivarse lesiones de sustancia blanca que pueden inducir a confusión con enfermedades como la esclerosis múltiple.