

anamnesis dirigida refiere torpeza en extremidades desde siempre relacionadas con problemas de columna vertebral. La exploración muestra disartria y voz nasal, con fatigabilidad y debilidad facial periférica bilateral, paresia en músculos flexores del cuello y en cintura escapular y pélvica, sin fatigabilidad con atrofia simétrica y marcha con rasgos miopáticos.

**Resultados:** En los estudios analíticos destaca CPK 246 U/L y anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR) positivos. Estimulación repetitiva en orbicular y ABDV con caída de la amplitud un 25% y EMG normal. RM cerebral y TAC torácico normales. Test de edrofonio no concluyente. Con la sospecha de MG bulbar se instaura tratamiento específico presentando mejoría progresiva hasta la resolución completa. Ante la presencia de datos sugestivos de miopatía en la exploración, se solicita estudio genético de FSHMD confirmando el diagnóstico. **Conclusión:** La coexistencia de FSHMD y MG es infrecuente, con pocos casos reportados en la literatura. Existen casos de AChR en otras miopatías genéticas. El proceso que conlleva a MG en una FSHMD es desconocido. Se sugiere la posibilidad de un mecanismo inmune en FSHMD, la degeneración muscular actuaría como *trigger* para la producción de AChR y manifestar una MG en sujetos predisponentes a enfermedades autoinmunes. Importante incluir la MG en el diagnóstico diferencial cuando aparecen síntomas inusuales en la FSHMD.

## 21181. RESONANCIA MUSCULAR COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN LA ENFERMEDAD DE EMERY-DREIFUSS: A RAÍZ DE UN CASO

Albajar Gómez, I.<sup>1</sup>; Núñez Manjarres, G.<sup>1</sup>; Iruzubieta Agudo, P.<sup>1</sup>; López Moreno, Y.<sup>2</sup>; Bernabeu Follana, A.<sup>3</sup>; Escobar Padilla, A.<sup>1</sup>; Lijerón Farel, S.<sup>1</sup>; Álvarez Agoues, K.<sup>1</sup>; Ayuso García, D.<sup>1</sup>; Fernández Torrón, R.<sup>1</sup>; Maneiro Vicente, M.<sup>1</sup>; Olasagasti Calzacorta, V.<sup>1</sup>; López de Munain Arregui, A.<sup>1</sup>; Croitoru, I.<sup>1</sup>; Sáez Villaverde, R.<sup>4</sup>; Poza Aldea, J.<sup>1</sup>; Alustiza Echeverría, J.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Donostia-Donostia Ospitalea;

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga;

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Son Espases; <sup>4</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Donostia-Donostia Ospitalea; <sup>5</sup>Servicio de Radiología. Hospital Donostia-Donostia Ospitalea.

**Objetivos:** Presentar un caso de enfermedad de Emery-Dreifuss con una mutación no descrita, destacando la resonancia muscular como herramienta diagnóstica.

**Material y métodos:** Caso clínico.

**Resultados:** Varón de 28 años, natural de Tánger, consulta por debilidad muscular y retracción tendinosa progresiva desde los 24 años. Antecedentes familiares de retracciones tendinosas en dos hermanos y dos primos varones. Fenotípicamente presenta flexión cervical, flexión de codos 70°/60°, hiperlordosis con *genu recurvatum* y retracción aquilea bilateral con anquilosis quirúrgica. Debilidad en miembros superiores y amiotrofia distal con hipertrofia glútea compensadora en miembros inferiores. En resonancia muscular presenta infiltración grasa bilateral y simétrica mayor de 75% en tibial anterior, extensor largo de los dedos, peroneo largo, sóleo, gemelo interno, isquiotibiales, aductor mayor, paravertebrales, serratos anteriores y supraespínoso derecho; 50-75% en glúteos medianos, dorsal ancho, deltoides derecho y bíceps; 25% en gemelo externo, vastos interno, externo e intermedio, glúteos menor y mayor, subescapular, infraespínoso y tríceps. STIR y estructuras tendinosas sin alteraciones. La afectación del peroneo se asocia a mutación en EMD, siendo útil para distinguirlo de LMNA. Sospechando Emery-Dreifuss buscamos cardiopatía asintomática, objetivando en resonancia cardíaca una hendidura miocárdica septal y realizando controles estrechos hasta la implantación de un DAI por trastorno de la conducción. El estudio genético detecta en heterocigosis una mutación *frameshift* en exón 4 gen EMD (p.Ala116Glyfs\*13) no descrita, probablemente patogénica.

**Conclusión:** Presentamos un caso de Emery-Dreifuss por una mutación no descrita previamente. Destacamos como biomarcador el patrón de

afectación en resonancia muscular, que ante síndromes compatibles nos orienta en la búsqueda de complicaciones graves como cardiopatía.

## 20269. HERENCIA DIGÉNICA EN LA MIOPATÍA DE BETHLEM

Mesa Martínez, R.; Tejada García, J.; García-Tuñón Villaluenga, L.; Beltrán Rodríguez, I.; González Feito, P.; Ruiz Hernández, A.; Barrutia Yovera, J.; Villarrubia González, B.; Villetta Díaz, S.

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

**Objetivos:** Presentar un patrón de herencia poco frecuente en la miopatía de Bethlem a propósito de un caso clínico. Esta patología tiene una baja prevalencia (< 1/1.000.000 habitantes) y mayoritariamente es autosómica dominante. Está caracterizada por la presencia de debilidad proximal y contracturas a nivel distal, asociando con frecuencia alteraciones cutáneas. La hiperlaxitud y la insuficiencia respiratoria son poco frecuentes. Los síntomas suelen aparecer en la primera o segunda década de la vida.

**Material y métodos:** Mujer de 50 años con un hijo de 5 años diagnosticado de distrofia muscular de Bethlem. El hijo presenta la mutación c.1712A>C en el gen COL6A1. La mujer se encuentra asintomática, pero es portadora en heterocigosis de la misma variante c.1712A>C en el gen COL6A1. El estudio electromiográfico está dentro de la normalidad, al igual que la exploración neurológica.

**Resultados:** La ausencia de síntomas en la madre, a pesar de ser portadora de la misma mutación que su hijo, plantea dudas sobre un patrón de herencia autosómica dominante típico. Esto orienta la investigación hacia otros patrones hereditarios menos comunes, como el autosómico recesivo o el digénico, que podría incluir al gen COL6A3.

**Conclusión:** Este caso destaca la relevancia de las mutaciones digénicas en la miopatía de Bethlem, especialmente en presencia de portadores asintomáticos. La coexistencia de mutaciones en los genes COL6A1 y posiblemente COL6A3 sugiere un modelo de herencia más complejo. Este hallazgo subraya la importancia de utilizar secuenciamenes genéticas exhaustivas, como el exoma completo, para un diagnóstico preciso y un mejor consejo genético en familias afectadas.

## 20424. AUSENCIA DE MUTACIONES PATOGENICAS Y FUERTE ASOCIACIÓN CON HLA-DRB1\*11:01 EN PACIENTES JÓVENES NO EXPUESTOS A ESTATINAS CON MIOPATÍA NECROTIZANTE ANTI-HMGCR

Llansó Caldentey, L.<sup>1</sup>; Segarra Casas, A.<sup>2</sup>; Domínguez González, C.<sup>3</sup>; Malfatti, E.<sup>4</sup>; Kapetanovic, S.<sup>5</sup>; Rodríguez Santiago, B.<sup>2</sup>; de la Calle, O.<sup>6</sup>; Blanco, R.<sup>7</sup>; Dobrescu, A.<sup>8</sup>; Nascoval, A.<sup>9</sup>; Paipa, A.<sup>10</sup>; Hernández Laín, A.<sup>11</sup>; Jou, C.<sup>12</sup>; Mariscal, A.<sup>6</sup>; González Mera, L.<sup>10</sup>; Arteche, A.<sup>13</sup>; Lleixà, C.<sup>7</sup>; Caballero Ávila, M.<sup>14</sup>; Carbayo, Á.<sup>14</sup>; Vesperinas, A.<sup>14</sup>; Querol, L.<sup>14</sup>; Gallardo, E.<sup>14</sup>; Olivé, M.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Unidad Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>2</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>4</sup>Service d'Histologie. FHU SENECA. Hôpital Mondor;

<sup>5</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Basurto-Basurtuko Unibertsitate Ospitalea; <sup>6</sup>Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>7</sup>Servicio de Neurociencias. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; <sup>8</sup>Servicio de Neurogenética. Craiova University Hospital; <sup>9</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Sant Joan de Déu;

<sup>10</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge; <sup>11</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre;

<sup>12</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sant Joan de Déu;

<sup>13</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Universitario 12 de Octubre;

<sup>14</sup>Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

**Objetivos:** La miopatía necrotizante inmunomediada anti-HMGCR es una miositis generalmente asociada a exposición a estatinas. Existe un fenotipo en individuos jóvenes no expuestos a estatinas con curso crónico que simula una distrofia de cinturas. Nuestro objetivo es expandir la caracterización de este e investigar una posible predisposición

genética a la producción de autoanticuerpos basándonos en la hipótesis de que la sobreexpresión/deslocalización de la enzima HMGCR aumenta su inmunogenicidad.

**Material y métodos:** Cohorte retrospectiva de 11 pacientes jóvenes sin exposición a estatinas con miopatía anti-HMGCR y panel de genes de miopatías negativo. Se incluyeron datos clínicos y de laboratorio, respuesta a tratamiento, resonancia y biopsia muscular. Se realizó exoma completo (WES) con análisis dirigido de 40 genes relacionados con la biosíntesis del colesterol y análisis de haplotipo. Se evaluó la expresión de HMGCR en las biopsias musculares disponibles (n = 3), comparando con músculo control.

**Resultados:** El 90,9% (10/11) eran mujeres, presentaban altos niveles de CK (> 1000 U/L) y debilidad proximal progresiva. Edad de debut 3-25 años; frecuente retraso diagnóstico y seguimiento prolongado (10-35 años). El análisis de WES no identificó variantes patogénicas. El HLA reveló una alta proporción del alelo DRB1\*11:01 comparado con la población general (60 vs. 13,7%; p = 0,0009). No observamos sobreexpresión ni deslocalización de HMGCR en músculo de pacientes.

**Conclusión:** No identificamos mutaciones en genes involucrados en la biosíntesis del colesterol que puedan desencadenar la respuesta humoral anti-HMGCR, ni aumento de expresión del antígeno en músculo. Hay una fuerte asociación con el HLA-DRB1\*11:01 al igual que en pacientes adultos expuestos a estatinas, lo que sugiere una predisposición inmuno-génica independiente de la exposición a estatinas.

#### 21410. MIOPATÍA DISTAL POR DESMINOPATÍA: NUEVA VARIANTE PATOGÉNICA

Vicente Domínguez, M.; Afkir Ortega, M.; Hernández Vitorique, P.; Carbonell Corvillo, P.; Máñez Sierra, M.

*Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Victoria.*

**Objetivos:** Las miopatías distales son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que comparten la afectación de predominio distal. Existen hasta la fecha 27 genes implicados con numerosas variantes, todo un reto diagnóstico.

**Material y métodos:** Caso compatible con miopatía distal por mutación en gen DES, detectando variante probablemente patogénica.

**Resultados:** Varón de 30 años, que inicia en la 2.ª década de la vida dificultad para la deambulación, con debilidad de predominio en la flexión dorsal de ambos pies. Su padre y su abuelo fallecieron por insuficiencia respiratoria antes de los 50 años. En la exploración se objetiva una debilidad de predominio distal con flexoextensión de pies y eversión 2/5. Existe una llamativa atrofia de compartimento posterior y anterior de la pierna con conservación llamativa de músculo pedio. La sensibilidad se encuentra respetada. La electroneurografía y electromiografía manifiestan un patrón de afectación miopático con conducciones nerviosas conservadas. Se completa estudio con RM muscular en la que se objetiva una marcada infiltración grasa de músculo semitendinoso y sartorio, así como de músculo peroneo en pierna. La biopsia muscular presenta vacuolas ribeteadas. El estudio genético va dirigido a panel de miopatías distales, detectando variante probablemente patogénica NM\_001927.3:c.1059\_1061del, NP\_001918.3:p.Glu353del detectada en heterocigosis, en el gen DES. Se encuentra pendiente el estudio de segregación en su hermano, también afecto.

**Conclusión:** La desminopatía es una miopatía distal, englobada en el grupo de las miopatías miofibrilares. Fenotípicamente existe una afectación de predominio distal, con afectación cardíaca hasta en un 75% de los pacientes. La RM muscular y biopsia específicas permiten respaldar el diagnóstico.

#### 21589. CONTRIBUCIÓN DEL RNA-SEQ EN EL DIAGNÓSTICO DE DISTROFINOPATÍAS

Maestre Fernández-Flores, P.<sup>1</sup>; Poyatos García, J.<sup>2</sup>; Azorín Villena, I.<sup>1</sup>; Vílchez Medina, R.<sup>1</sup>; Pitarch Castellano, I.<sup>1</sup>; Muelas Gómez, N.<sup>1</sup>; Vílchez Padilla, J.<sup>1</sup>; Martí Martínez, P.<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe;*

*<sup>2</sup>Grupo de Genómica Traslacional. Universidad de Valencia.*

**Objetivos:** Las distrofinopatías ligadas al cromosoma X son las enfermedades musculares hereditarias más comunes, asociada a un defecto de la proteína distrofina. Incluye diversos fenotipos, encabezados por la distrofia muscular de Duchenne. Su diagnóstico se basa en pruebas genómicas mediante ensayo MLPA y secuenciación de nueva generación (NGS) del gen de la distrofina, pero un 7% de los casos permanecen sin diagnóstico. Nuestro objetivo fue aclarar estos casos no resueltos utilizando enfoques metodológicos emergentes.

**Material y métodos:** Analizamos la expresión de la proteína distrofina en el músculo mediante inmunofluorescencia y Western blot en siete casos no resueltos y evaluamos su perfil de ARNm mediante RNA-Seq.

**Resultados:** Cuatro casos no mostraron cambios en el MLPA/NGS del gen DMD pero presentaron una expresión anormal de la proteína distrofina. A nivel de ARNm, un caso mostró una variante patogénica previamente no detectada; otro, la inclusión de un pseudoexón; y los dos restantes, cambios nucleotídicos que condujeron a codones de parada. Analizamos tres casos con variantes DMD con fenotipo inexplicable. El transcriptoma confirmó la patogenicidad de la mutación en un caso con expresión normal de la proteína. Una portadora con grave afectación cognitiva quedó sin resolver al no encontrarse anomalías o inactivación en el cromosoma X homólogo. En un tercer caso, con dos variantes inciertas, no se encontró justificación a nivel del ARNm de la expresión anormal de la proteína.

**Conclusión:** Nuevos enfoques metodológicos como el RNA-Seq son fundamentales en las distrofinopatías no diagnosticadas. Sin embargo, es necesario el desarrollo continuo de nuevas técnicas para mejorar la capacidad resolutiva.

#### 20171. SÍNDROME CANVAS EN UN HOSPITAL TERCARIO: REVISIÓN DE CUATRO CASOS

Zahonero Ferriz, A.; Vilar Ventura, R.; Benetó Andrés, H.; Monclús Blecua, A.; Fortanet García, M.; Recio Gimeno, A.; Popova, L.; Vilar Fabra, C.

*Servicio de Neurología. Hospital General de Castelló.*

**Objetivos:** Describir cuatro casos de CANVAS.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo observacional de cuatro casos de enfermedad de CANVAS.

**Resultados:** Presentamos 4 pacientes con una edad media de inicio de síntomas de 54,25 años. Ninguno tenía antecedentes familiares de enfermedad neurológica ni consanguinidad. El tiempo promedio de demora desde el inicio de los síntomas hasta la primera evaluación fue de 5,5 años, siendo el motivo de consulta en las dos mujeres la alteración sensitiva (parestesias y calambres) y en los varones la inestabilidad para la marcha. El 75% tenía antecedentes de dos años antes. El 75% desarrollaron síntomas cerebelosos durante el seguimiento. En las pruebas complementarias el 100% presentaba polineuropatía axonal sensitiva pura y solo uno presentaba arreflexia vestibular bilateral. El tiempo de demora hasta el estudio genético fue de 53 meses desde la primera valoración neurológica siendo positivo en todos ellos para la expansión homocigótica AAGGG en el gen RFC1.

**Conclusión:** El síndrome CANVAS es una entidad de relativamente reciente definición, por ello es interesante conocer las formas de presentación a la hora de identificar a los pacientes. En las pruebas complementarias es característico encontrar neuropatía axonal sensitiva pura junto con arreflexia vestibular, confirmándose el diagnóstico mediante genética. No existe tratamiento curativo, se aboga por un manejo