

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 inmunogénica independiente de la exposición a estatinas.

21410. MIOPATÍA DISTAL POR DESMINOPATÍA: NUEVA VARIANTE PATOGENICA

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 eversion 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.¹; Poyatos García, J.²; Azorín Villena, I.¹; Vilchez Medina, R.¹; Pitarch Castellano, I.¹; Muelas Gómez, N.¹; Vilchez Padilla, J.¹; Martí Martínez, P.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe;

²Grupo 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 pseudoxón; 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 patogenidad 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 resolutoria.

20171. SÍNDROME CANVAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO: 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 (parestias y calambres) y en los varones la inestabilidad para la marcha. El 75% tenía antecedentes de tos 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