

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.<sup>a</sup> 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>; Vilchez Medina, R.<sup>1</sup>; Pitarch Castellano, I.<sup>1</sup>; Muelas Gómez, N.<sup>1</sup>; Vilchez 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

multidisciplinar centrado en mejorar la funcionalidad y la calidad de vida. Nuestra serie de casos presenta datos concordantes y discordantes respecto con otras series descritas, lo que se explica la variabilidad de presentación y evolución de estos pacientes.

## 20698. MIOPATÍA, POLINEUROPATÍA AXONAL E ICTUS EN LA INFECCIÓN AGUDA POR TOXOPLASMA

Ferrer Tarrés, R.<sup>1</sup>; García Huguet, M.<sup>1</sup>; Vera Cáceres, C.<sup>1</sup>; Saurina Navarro, I.<sup>1</sup>; Martínez Follana, C.<sup>1</sup>; Marco Cazcarra, C.<sup>2</sup>; López Domínguez, D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge.

**Objetivos:** *Toxoplasma gondii* es la causa más común de infección por protozoos en humanos. La toxoplasmosis se ha asociado a miopatías y, raramente, con otros trastornos neurológicos como polineuropatías.

**Material y métodos:** Descripción de un caso clínico de un paciente con toxoplasmosis sistémica que presentó miopatía, polineuropatía axonal sensitivo-motora y un ictus.

**Resultados:** Hombre de 56 años, natural de Gambia, con enfermedad de células falciformes en heterocigosis. Después de un viaje reciente a su país natal, ingresa en el hospital por fiebre persistente, mialgias y debilidad proximal de unos 20 días de evolución. Analíticamente presentaba CK elevadas, un síndrome hemofagocítico y anticuerpos IgM para *T. gondii* con una PCR positiva. El tratamiento antiprotozoario y corticoideo mejoraron la debilidad y las CK. Dos semanas después del ingreso, comenzó un deterioro progresivo de la marcha, disfunción autonómica y dolor neuropático. En la exploración se objetivaba una tetraparesia, parálisis facial periférica bilateral, ataxia sensitiva y arreflexia generalizada. La punción lumbar mostraba disociación albúmino-citológica, sin evidencia de toxoplasma en LCR. Se inició plasmaféresis sospechando un síndrome de Guillain-Barré, con leve mejoría. El electromiograma indicaba una disminución de las amplitudes sensitivo-motoras con un patrón de reclutamiento miopático. La RM cerebral evidenció un infarto talámico subagudo. Se descartaron otras causas autoinmunitarias e infecciosas. La biopsia muscular manifestaba inflamación linfocitaria predominante, sobreexpresión de MHC1 y quistes de toxoplasma. La biopsia de nervio periférico, una neuropatía axonal.

**Conclusión:** Aunque las complicaciones neuromusculares ya han sido documentadas en la toxoplasmosis, la afectación simultánea de polineuropatía y miopatía no ha sido previamente descrita.

## 21009. CANVAS: “ESTA HISTORIA ME SUENA DE ALGO”. UNA SERIE DE CASOS

Torres Sánchez, G.; El Mouhajir Mohamed, H.; González Campos, M.; Morgado Linares, R.

Servicio de Neurología. Hospital General Juan Ramón Jiménez.

**Objetivos:** El síndrome de ataxia cerebelosa con neuropatía y arreflexia vestibular bilateral (CANVAS) es una enfermedad rara autosómica recesiva causada por la expansión del pentanucleótido AAGGG en el gen RCF1. Su incidencia y prevalencia no son bien conocidas y probablemente esté infradiagnosticado. Presentamos una serie de cuatro casos con diagnóstico clínico y genético de CANVAS con el fin de mejorar el conocimiento y reconocimiento de esta entidad.

**Material y métodos:** Se describe una serie de cuatro casos de CANVAS con confirmación genética. Se realiza una revisión sistemática mediante metodología PRISMA incluyendo revisiones en inglés y español acerca de CANVAS.

**Resultados:** La serie de casos trata de 4 pacientes con diagnóstico de CANVAS. Como dato llamativo, tres de ellos corresponden a una madre y dos de sus hijos, sin antecedentes de consanguinidad entre los

progenitores, donde se confirmó el diagnóstico genético. La semiología consistió en inestabilidad de la marcha y polineuropatía axonal sensitiva de años de evolución asociada a disfunción vestibular bilateral, disautonomía e historia de tos crónica en tres de los casos. En todos ellos se confirmó la presencia de dos alelos expandidos AAGGG en el intrón 2 del gen RCF1 mediante estudio genético.

**Conclusión:** CANVAS es un síndrome clínico identificable que es fundamental conocer para poder sospecharlo precozmente. La presencia de una madre y dos hijos afectos indica que, probablemente, la condición de portador es frecuente en la población y, si la clínica es sugestiva, debemos insistir en el diagnóstico genético, a pesar de que no existan antecedentes que así lo sugieran.

## 21378. NUEVO DOBLE FENOTIPO: DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL Y ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA FAMILIAR

Oliva Martín, M.<sup>1</sup>; de León Hernández, J.<sup>1</sup>; Henao Ramírez, M.<sup>1</sup>; Castelló López, M.<sup>1</sup>; Ríos Cejas, M.<sup>1</sup>; Florido Capilla, M.<sup>1</sup>; Rodríguez Martín, S.<sup>1</sup>; Méndez Hernández, L.<sup>2</sup>; Sánchez, R.<sup>2</sup>; Martínez Bugallo, F.<sup>3</sup>; Prieto Morín, C.<sup>3</sup>; Alonso Pérez, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Nuestra Señora de Candelaria;

<sup>2</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria; <sup>3</sup>Servicio de Neurogenética. Hospital Nuestra Señora de Candelaria.

**Objetivos:** La distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD) y la esclerosis lateral amiotrófica familiar (fALS), asociada a mutaciones en el gen SOD1, son enfermedades neuromusculares con herencia autosómica dominante. Se describe una familia con diagnósticos genéticamente confirmados de superposición de estas dos entidades.

**Material y métodos:** Se describen las características clínicas, genéticas y de progresión de un probando con FSHD y fALS asociada a mutaciones en SOD1.

**Resultados:** La probando es una mujer de 74 años remitida a nuestra unidad por debilidad muscular. Entre los antecedentes familiares, destaca un hermano fallecido de ALS y otro con FSHD. La paciente presentaba una debilidad facial, así como proximal asimétrica de miembros superiores, y una escápula alada, característicos de la FSHD, que se confirmó en el estudio genético. Prosigió con deterioro cognitivo de perfil frontotemporal y una afasia logopénica primaria progresiva. Se produjo una rápida progresión de la debilidad muscular junto con evidencias de afectación de primera motoneurona. Se realizó un ENG/EMG que mostró una actividad de denervación aguda generalizada que cumplía los criterios de Awaji para enfermedad de segunda motoneurona. Se realizó el estudio genético de la fALS, que confirmó la mutación c.268G>A, p.(Ala90Thr) en heterocigosis en el gen SOD1.

**Conclusión:** Describimos el caso de una paciente en la que coexisten FSHD y fALS asociada a mutaciones en SOD1. La rápida progresión atípica en la paciente con FSHD, la DFT asociada, el estudio ENG/EMG y los antecedentes familiares se volvieron relevantes en la evaluación del caso. El asesoramiento correcto es fundamental, máxime hoy día, con el auge de nuevas terapias.

## 20843. MIOPATÍA VACUOLAR ASOCIADA A UN SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO-GFPT1

Ortega Hidalgo, C.<sup>1</sup>; Carbonell Corvillo, P.<sup>1</sup>; Rivas Infante, E.<sup>2</sup>; Romero Godoy, J.<sup>1</sup>; Gómez González, A.<sup>1</sup>; Aguilar Monge, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Regional Virgen de la Victoria; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Regional Virgen del Rocío.

**Objetivos:** Las mutaciones en el gen GFPT1 determinan una alteración en el mecanismo de glicosilación del receptor de acetilcolina, produciendo un síndrome miasténico congénito (SMC) que se caracteriza por