

no descrito previamente, en un codón asociado a otras mutaciones patógenas. Las herramientas de predicción computacional sugieren efecto deletéreo, en un dominio funcional crítico y bien establecido de la proteína codificada, lo que predice origen probablemente patógeno de la mutación.

**Conclusión:** Las mutaciones del COL6A1 se han descrito con un amplio espectro fenotípico, en este caso la resonancia magnética muscular fue la prueba fundamental que nos orientó hacia el diagnóstico.

## 21022. NUEVA VARIANTE EN EL GEN DE LA TITINA EN DOS HERMANOS CON MIOPATÍA CONGÉNITA LENTAMENTE PROGRESIVA Y CONTRACTURAS

Martínez Viguera, A.<sup>1</sup>; Juanola Mayos, E.<sup>1</sup>; Almendrote Muñoz, M.<sup>1</sup>; Lucente, G.<sup>1</sup>; Jou Muñoz, C.<sup>2</sup>; Estévez Arias, B.<sup>3</sup>; Nascimento Osorio, A.<sup>4</sup>; Martínez Piñero, A.<sup>1</sup>; Figueroa Bonaparte, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol;

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sant Joan de Déu;

<sup>3</sup>Unidad de Neurogenética y Medicina Molecular. Hospital de Sant Joan de Déu;

<sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Sant Joan de Déu.

**Objetivos:** Describir una nueva mutación y fenotipo clínico de dos pacientes con miopatía relacionada con mutaciones en el gen de la titina (TTN), ampliando así su amplio espectro fenotípico emergente.

**Material y métodos:** Reportamos dos hermanos afectados de una miopatía distrófica congénita lentamente progresiva y con contracturas.

**Resultados:** Los pacientes presentaron hipotonía generalizada al nacimiento y desarrollaron progresivamente escápula alada bilateral, columna rígida y debilidad de cinturas y en manos y pies. La resonancia magnética muscular reveló una grave afectación de los músculos paraespinales, glúteos, muslo anterior y posterior y gastrocnemios. La secuenciación del exoma en ambos hermanos identificó dos variantes probablemente patógenas en el gen TTN en heterocigosis compuesta: c.35756del (p.Pro11919LeufsTer51) en el exón 162 y c.79663G>T (p.Glu26555Ter) en el exón 326. La variante c.35756del genera un cambio de marco y un codón de parada prematuro, reportado en la base de datos ClinVar como de significancia incierta, con una frecuencia de 0,002% (gnomAD-Genomes). La nueva variante c.79663G>T también genera un codón de parada prematuro en el gen TTN y actualmente no está reportada en ninguna base de datos. Dado que el padre asintomático es portador de c.79663G>T (exón 326), se puede inferir que la concomitancia de ambas variantes patógenas recesivas en los hermanos podría desencadenar la pérdida de función de la proteína titina.

**Conclusión:** Reportamos dos casos de miopatía congénita lentamente progresiva con contracturas, relacionada con dos variantes de pérdida de función en el gen TTN, una de ellas no descrita previamente, ampliando así el fenotipo clínico y genético conocido.

## 21257. OFTALMOPLÉJIA EXTERNA CRÓNICA PROGRESIVA ASOCIADA A DEMENCIA Y PARKINSONISMO CAUSADA POR UNA MUTACIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE DEL GEN TWNK

Vallés Serrano, C.; Núñez Santos, L.; Chilanguá, L.; Tarongí Sánchez, S.; García Martín, A.; Amer Ferrer, G.; Bargay Pizarro, E.; Massot Cladera, M.; Miralles Morell, F.

Servicio de Neurología. Hospital Universitari Son Espases.

**Objetivos:** La oftalmoplejía externa crónica progresiva (OECF) es una citopatía mitocondrial que suele afectar únicamente a la musculatura ocular extrínseca. Estas formas normalmente se deben a delecciones del ADN mitocondrial (ADNmt). La OECF puede formar parte de un síndrome más amplio que incluye demencia, parkinsonismo, ataxia, mioclonías o afectación no neural. Estas OECF plus pueden deberse a mutaciones en los genes nucleares involucrados en la replicación del ADNmt. Entre ellos se encuentra el gen *twinkle* (TWNK), el cual codifica una helicasa del ADNmt. Describimos a una familia con OECF, demencia y

parkinsonismo causada por una mutación en el gen TWNK de herencia AD. **Material y métodos:** Mujer de 63 años que consultó por ptosis palpebral bilateral y limitación de movimientos oculares. Diagnosticada en 2016 de OECF por clínica, EMG y biopsia muscular. En el 2020 se detecta un DCL no amnésico que se agrava en los años siguientes. Entre sus antecedentes familiares destaca que la madre y una hermana presentaron también oftalmoplejía crónica. Esta hermana presentó demencia no amnésica rápidamente progresiva y leve parkinsonismo con DaTSCAN patológico.

**Resultados:** En 2022 se detecta una mutación patógena (p.Ser369Pro) en el gen TWNK del caso índice. Se encontró la misma mutación en la hermana.

**Conclusión:** Tener antecedentes familiares de OECF debe hacer sospechar una mutación en el ADN nuclear, especialmente si se acompaña de afectación del SNC que puede ser tardía y de curso rápidamente progresivo. La clínica cognitiva observada en esta familia es poco frecuente en las series de OECF asociada a mutación AD en el gen TWNK.

## 20367. CASO CLÍNICO: POLINEUROPATÍA AXONAL AGUDA POR DÉFICIT DE TIAMINA

Benetó Andrés, H.; Zahonero Ferriz, A.; Monclús Blecua, A.; Fortanet García, M.; Recio Gimeno, A.; Popova, L.; Campillo Alpera, M.; Renau Lagranja, J.

Servicio de Neurología. Hospital General de Castelló.

**Objetivos:** La encefalopatía de Wernicke es un trastorno que se desarrolla como consecuencia de un déficit de tiamina (vitamina B1) y se caracteriza por la tríada clásica de confusión, ataxia y oftalmoparesia. Dada la relación de esta patología con el consumo crónico de alcohol, podemos encontrar con cierta frecuencia polineuropatía axonal crónica asociada, aunque de manera más infrecuente pueden darse casos de polineuropatía aguda-subaguda coincidentes con la encefalopatía debidos al déficit de tiamina, pudiendo llegar a confundir con un síndrome de Guillain-Barré.

**Material y métodos:** Presentamos el caso de una gestante de 22 años con hiperémesis gravídica de 2 meses de evolución por la que inicialmente desarrolla una rabdomiolisis secundaria a hipopotasemia grave de 1,8 meq/l por lo que ingresa en UCI. Durante el ingreso presenta debilidad progresiva en extremidades, de predominio proximal en extremidades superiores y completa en inferiores. Además, la paciente presentaba un síndrome confusional llamativo con confabulaciones.

**Resultados:** En el estudio etiológico destacaron unos niveles de tiamina 1,9 µg/dl y un estudio neurofisiológico compatible con una polineuropatía axonal. El diagnóstico final fue de síndrome de Wernicke-Korsakoff asociado a polineuropatía axonal aguda por déficit grave de tiamina.

**Conclusión:** El déficit de tiamina es una causa infrecuente de polineuropatía axonal aguda que debe tenerse en cuenta en población vulnerable. Si bien el consumo crónico de alcohol es una de las principales causas, existen otras situaciones como la hiperémesis gravídica en el embarazo, el ayuno prolongado o la cirugía bariátrica que predisponen a esta patología.

## 20675. CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DIFICULTADES TERAPÉUTICAS DE UNA SERIE DE PACIENTES CON MIOPATÍA BRAQUIOCERVICAL INFLAMATORIA (BCIM)

Kapetanovic García, S.<sup>1</sup>; Jiménez Almonacid, J.<sup>2</sup>; Toldos González, O.<sup>2</sup>; Rodrigo Armenteros, P.<sup>1</sup>; Ruiz Lucea, E.<sup>3</sup>; Hernández Laín, A.<sup>2</sup>; Domínguez González, C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Basurto; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>3</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de Basurto; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

**Objetivos:** Estudio retrospectivo descriptivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de BCM.

**Material y métodos:** Se recogen variables epidemiológicas, clínicas, biológicas e histopatológicas de 7 pacientes referidos a dos unidades neuromusculares de España de 2010 a 2024

**Resultados:** 100% mujeres, edad media 56 años, con cuadro de debilidad facial, cervical, EESS y musculatura paravertebral. Debutan 31-67 años con deterioro inicial rápido (meses) y largo periodo de estabilización (5/7). Escasa afectación distal EESS y proximal EEII sin perder deambulación. 4/7 asocian disfagia esofágica. 3/7 precisaron VMNI por incompetencia diafragmática y/o hipoventilación nocturna (1/7 afectación pulmonar intersticial). Frecuente asociación con esclerodermia y/o síndrome de Raynaud de intensidad leve. Perfil inmunológico heterogéneo: ANA, anti-Ku, anti-RNP, anti-Ro52 o anti-PmScl75 positivos en 5/7. MRI muscular útil en 6/7: hiperintensidad STIR focal en musculatura periescapular y cervical en fase aguda. Hallazgos histopatológicos heterogéneos: signos de inflamación variable con 3/7 pacientes con patrón distrófico predominante. Los hallazgos más frecuentes fueron infiltrados inflamatorios endomisiales y sobreexpresión de MHC-I. Anecdótico depósito de MAC. Los casos más graves asociaron necrosis, inclusiones sarcoplásmicas y vacuolas ribeteadas. En todos los pacientes se realizó estudio molecular mediante NGS siendo negativo. La respuesta a inmunoterapia fue limitada, con mejoría de CK pero solo estabilización clínica y grave atrofia muscular periescapular y paravertebral progresiva. 3/7 pacientes no reciben actualmente inmunomodulación manteniéndose estables.

**Conclusión:** La BCM es una miopatía inflamatoria rara que puede confundirse con una distrofia muscular. Los tratamientos inmunomoduladores actuales tienen eficacia limitada. Es necesario profundizar en el conocimiento fisiopatológico e inmunológico de esta miopatía para optimizar su diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

#### 20947. ANÁLISIS DEL TAMAÑO DEL EFECTO DE CIPAGLUCOSIDASA ALFA MÁS MIGLUSTAT FRENTE A ALGLUCOSIDASA-ALFA EN ADULTOS CON ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TARDÍO PRETRATADOS CON TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA

Aguinaga-Barrilero, A.<sup>1</sup>; Alonso Pérez, J.<sup>2</sup>; Bratkovic, D.<sup>3</sup>; Byrne, B.<sup>4</sup>; Claeys, K.<sup>5</sup>; Clemens, P.<sup>6</sup>; Díaz Manera, J.<sup>7</sup>; Dimachkie, M.<sup>8</sup>; Kishnani, P.<sup>9</sup>; Kushlaf, H.<sup>10</sup>; Roberts, M.<sup>11</sup>; Toscano, A.<sup>12</sup>; Castelli, J.<sup>1</sup>; Holdbrook, F.<sup>1</sup>; Sitaraman Das, S.<sup>1</sup>; Mozaffar, T.<sup>13</sup>; Schoser, B.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Amicus Therapeutics; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria; <sup>3</sup>PARC Research Clinic. Royal Adelaide Hospital; <sup>4</sup>School of Medicine. University of Florida; <sup>5</sup>Department of Neurology. University Hospitals Leuven. Department of Neurosciences. Laboratory for Muscle Diseases and Neuropathies. KU Leuven. Leuven Brain Institute; <sup>6</sup>Department of Neurology. University of Pittsburgh School of Medicine. VA Pittsburgh Healthcare System; <sup>7</sup>Servicio de Neurología. John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University; <sup>8</sup>Department of Neurology. University of Kansas Medical Center; <sup>9</sup>Servicio de Neurogenética. Duke University Medical Center; <sup>10</sup>Department of Neurology & Rehabilitation Medicine. University of Cincinnati College of Medicine; <sup>11</sup>Salford Royal NHS Foundation Trust; <sup>12</sup>ERN-NMD Center for Neuromuscular Disorders of Messina. Department of Clinical and Experimental Medicine. University of Messina; <sup>13</sup>Department of Neurology. University of California; <sup>14</sup>Department of Neurology. Friedrich-Baur-Institute. LMU University Hospital.

**Objetivos:** Estudio aleatorizado doble ciego PROPEL (NCT03729362) comparó eficacia y seguridad del tratamiento cipaglicosidasa alfa más miglustat (cipa + mig) con alglucosidasa alfa más placebo (alg) en adultos LOPD. Se analizó el tamaño del efecto de cipa + mig y alg para resultados de eficacia en pacientes LOPD pretratados con TSE.

**Material y métodos:** Se calculó el tamaño del efecto estandarizado dentro del grupo (d de Cohen para mediciones correlacionadas, desde inicio hasta semana 52) para resultados de función motora y pulmonar, fuerza

muscular, calidad de vida y biomarcadores, dividiendo el cambio medio desde basal por las desviaciones estándar de diferentes puntuaciones.

**Resultados:** 77% (95/123) de pacientes PROPEL habían recibido alg antes (mediana: 7,4 años). Los pacientes de alg (n = 30) mostraron empeoramiento ( $d \leq -0,2$ ) o estabilidad ( $-0,2 < d < +0,2$ ) en la mayoría de los resultados, mientras que los que cambiaron a cipa + mig (n = 65) mostraron mejoría ( $d \geq 0,2$ ) o estabilidad. Los pacientes de alg mostraron empeoramiento estadísticamente significativo de capacidad vital forzada en sedestación y decúbito supino, capacidad vital lenta, presión espiratoria máxima y niveles de creatina cinasa (CK) y tetrasacárido de hexosa (Hex4), con solo mejoría significativa en la disnea de los PROMIS. Los pacientes cipa + mig no mostraron empeoramiento significativo y sí mejorías significativas en distancia caminada en 6 minutos, pruebas musculares manuales, puntuación de fatiga de los PROMIS, Impresión Clínica Global de Médico y Paciente, CK y Hex4.

**Conclusión:** Los pacientes con LOPD pretratados con TSE del grupo cipa + mig alcanzaron mejorías en múltiples resultados, evidenciando beneficios potenciales de esta terapéutica. Con apoyo de Amicus Therapeutics, Inc.

#### 21437. BEZAFIBRATO COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA MIOPATÍA METABÓLICA POR DÉFICIT DE CPT-II. A PROPÓSITO DE UN CASO

Rodríguez García, P.; Alonso Pérez, J.; de León Hernández, J.; Castelló López, M.; Rodríguez Vallejo, A.; Ríos Cejas, M.; Florido Capilla, T.; Rodríguez Martín, S.; Jiménez Barreto, A.

*Servicio de Neurología. Complejo Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.*

**Objetivos:** La miopatía por déficit de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-II) es un tipo de miopatía causada por alteración en el metabolismo de los ácidos grasos. El bezafibrato ha demostrado su utilidad en casos aislados de pacientes con miopatías metabólicas por mutaciones en CPT-II. Se reporta la eficacia del tratamiento con bezafibrato en un varón de 23 años de edad afecto de esta entidad.

**Material y métodos:** Análisis de la historia clínica y descripción de características clínicas, genéticas y de respuesta a tratamiento.

**Resultados:** Un varón de 23 años de edad es referido a nuestra unidad por episodios de rabdomiólisis de repetición en el contexto de ejercicios aeróbicos prolongados, el ayuno prolongado o procesos febriles. El estudio genético mostró las mutaciones c.338C>T (p.Ser113Leu) y c.190T>C (p.Tyr64His) en heterocigosis compuesta en el gen CPT-II. Desde que debutó la enfermedad a los 19 años, el paciente presentaba una intolerancia al ejercicio y episodios de rabdomiólisis frecuentes, casi semanales, con 2-3 ingresos hospitalarios desde el diagnóstico. Se indicaron recomendaciones dietéticas y sobre el ejercicio con mejoría parcial de los síntomas y se comenzó tratamiento con bezafibrato 200 mg cada 24 horas, logrando reducir a un episodio rabdomiólisis cada 3 meses. Tras aumentar la dosis a 200 mg cada 12 horas el paciente ha permanecido 6 meses sin nuevos episodios de rabdomiólisis, con una mejoría de la tolerancia al ejercicio y calidad de vida.

**Conclusión:** El bezafibrato puede constituir una alternativa terapéutica en los pacientes afectados de miopatías metabólicas por déficit de CPT-II.

#### 20437. MIOPATÍA POR AGREGADOS TUBULARES POR MUTACIÓN EN EL GEN ORAI1 Y SUS IMPLICACIONES FAMILIARES

Fernández Llarena, L.; Jáuregi Barrutia, A.; González Eizaguirre, A.; Moreno Estébanez, A.; Valido Reyes, C.; Rebollo Pérez, A.; Fernández Rodríguez, V.; Lagüela Alonso, A.; Anciones Martín, V.; López Prado, Á.; Martínez Seijas, M.; Marcos Fernández, N.; Callejo Seguela, M.; Rodríguez-Antigüedad Zarrantz, A.

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Cruces.*