

enfermedad de Parkinson (EP). El gen HMGCR codifica para la 3-Hydroxyl 3-Methylglutaryl CoA Reductasa, la enzima que regula la velocidad de síntesis del colesterol. El objetivo de este estudio fue estudiar la implicación del gen HMGCR en el desarrollo de la EP en nuestra población.

Material y métodos: Se incluyeron 1.162 pacientes con EP. El gen HMGCR se analizó mediante secuenciación dirigida de sus exones y regiones intrónicas adyacentes. Las variantes identificadas se clasificaron según los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Resultados: Se identificaron un total de 19 variaciones en el gen HMGCR. El 6,02% de los pacientes fueron portadores de al menos una variante, incluyendo una paciente portadora de la variación c.278-1G>A en heterocigosis. Dicha variación afecta al proceso de *splicing*, está en un sitio altamente conservado y fue descrita como patogénica por diversas herramientas bioinformáticas. La paciente se presentó con temblor en miembros izquierdos a los 50 años. Tras 14 años de evolución comenzó con alucinaciones y 2 años más tarde inició demencia, falleciendo a los 67 años con un estadio de Hoehn y Yahr de 4.

Conclusión: Reportamos una nueva variante en el gen HMGCR en una paciente con EP. La presencia de dicha variación podría afectar la síntesis del colesterol y estar relacionada con la EP desarrollada por la paciente. Los resultados sugieren que el gen HMGCR podría tener un papel en el desarrollo de la EP.

20108. NUEVA MUTACIÓN EN DARS2 EN UNA FAMILIA ESPAÑOLA CON DOS HERMANOS AFECTOS DE LEUCOENCEFALOPATÍA CON AFECTACIÓN DEL TRONCO CEREBRAL Y MÉDULA ESPINAL SIN ELEVACIÓN DE LACTATO

Luque Ambrosiani, A.; Cabrera Serrano, M.; Rojas-Marcos Rodríguez-Quesada, I.; Fernández Panadero, A.; Casado Chocán, J.

Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío.

Objetivos: Describir una nueva mutación en dos hermanos diagnosticados de leucoencefalopatía con afectación de tronco cerebral y médula espinal.

Material y métodos: Varón de 26 y mujer de 42 años, hermanos no gemelos de padres no consanguíneos, afectos desde la infancia de cuadro lentamente progresivo en forma de ataxia, retraso intelectual, epilepsia, escoliosis y piramidalismo. En RM de ambos, se identifica lesión extensa en sustancia blanca periventricular, troncoencefálica y medular en secuencias T2, sin elevación de lactato en espectroscopia. Por el cuadro clínico y patrón de imagen, se solicita estudio genético dirigido a mutaciones en DARS2.

Resultados: En secuenciación y estudio de variación del número de copias del gen DARS2 en ambos pacientes se identifican dos variantes en heterocigosis compuesta: c.228-15C>A p.? en intrón 2 ya descrita con cambio en marco de lectura y esperable generación de proteína truncada, así como c.662G>A p. (Gly221Glu) no conocida previamente en exón 7, por lo que se clasifican como de significado clínico desconocido. Se realiza estudio de segregación en ambos progenitores, no afectos, siendo estos portadores de cada una de ellas, respectivamente, por lo que se interpretan como probablemente patogénicas.

Conclusión: La adecuada definición del cuadro clínico-radiológico nos ayudará a dirigir el estudio genético y a interpretar las variantes encontradas para atribuirles el correcto significado, como aquí presentamos.

21300. LA IMPORTANCIA DE LA CLÍNICA Y LA GENÉTICA: DISCINESIA GENÉTICAMENTE DETERMINADA EN PACIENTE CON PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

Salvador Sáenz, B.; García García, M.; Romero Plaza, C.; Díaz del Valle, M.; Piquero Fernández, C.; Méndez Burgos, A.; Martínez Sarries, F.; Martín Ávila, G.; Morlán Gracia, L.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Getafe.

Objetivos: Presentar un caso de un trastorno de movimiento familiar poco frecuente diagnosticado inicialmente de crisis comiciales por el perfil clínico del caso.

Material y métodos: Mujer de 34 años diagnosticada de encefalopatía connatal con PCI tetraparética y movimientos paroxísticos nocturnos, diagnosticada de epilepsia probablemente focal frontal. Tratada durante años con diferentes fármacos anticrisis, en este momento bajo politerapia con LVT, VPA, DZP y PER. Los movimientos son descritos como tónicos, cefálicos, orales, oculares, axiales y de extremidades sin alteración del nivel de conciencia, desencadenados por el sueño y estados emocionales, sin mostrar actividad epileptiforme en los EEG y video-EEG prolongados que se han realizado. La RM cerebral no mostró alteraciones y en la PET-TC cerebral se apreció hipometabolismo asimétrico temporoparietal derecho.

Resultados: Se amplió estudio genético con exoma dirigido a discapacidad intelectual y epilepsia detectándose la presencia en heterocigosis de microduplicación 16p13.11 asociada a trastorno del neurodesarrollo, y la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.1252C>T p.(Arg418Trp) en el gen ADCY5, compatible con discinesia orofacial AD, que explicaría los movimientos de la paciente.

Conclusión: Presentamos una paciente con PCI con diagnóstico inicial de epilepsia (dada la frecuencia de esta entidad en pacientes con PCI), finalmente diagnosticada de discinesia paroxística genéticamente determinada. La mutación en ADCY5 provoca un trastorno del movimiento hipercinético raro, que cursa con movimientos coreicos, mioclónicos, distónicos paroxísticos en cuello, rostro y EESS. Destacamos con este caso la importancia de conocer este tipo de trastornos y cómo la anamnesis dirigida puede ayudar al diagnóstico.

21641. LAS MUTACIONES EN EL GEN ACTA2 CONDICIONAN UNA FRAGILIDAD VASCULAR QUE AUMENTA EL RIESGO DE COMPLICACIONES POSTERIOR AL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

Ayuso García, D.¹; Albajar Gómez, I.¹; Núñez Manjarres, G.¹; Álvarez Agoues, A.¹; Escobar Padilla, C.¹; Lijeron Farell, S.¹; Arana Achaga, X.²; de la Riva Juez, P.¹; González López, F.¹; Martínez Zabaleta, M.¹; Larrea Peña, J.³; Sáez Villaverde, R.⁴

¹Servicio de Neurología. Hospital Donostia-Donostia Ospitalea;

²Servicio de Cardiología. Hospital Donostia-Donostia Ospitalea;

³Servicio de Radiología. Hospital Donostia-Donostia Ospitalea;

⁴Servicio de Neurogenética. Hospital Donostia-Donostia Ospitalea.

Objetivos: El músculo liso es responsable de la contracción de la pared vascular, regulando el diámetro de los vasos sanguíneos. Las mutaciones sin sentido de la alfa-actina del músculo liso (ACTA2) pueden provocar aneurisma de la aorta torácica (AAT), síndrome de Moya-Moya o síndrome de disfunción multisistémica del músculo liso entre otras.

Material y métodos: Se presenta el caso clínico de una paciente joven con AAT e ictus complicado.

Resultados: Mujer de 42 años sin antecedentes de interés que ingresa por insuficiencia cardiaca aguda con dilatación aneurismática de raíz aórtica y aorta ascendente acompañado de insuficiencia aórtica grave. Se somete a cirugía de Bentall y anuloplastia mitral y en el posoperatorio se registra fibrilación auricular. Dos días tras la intervención sufre ictus agudo por oclusión de la arteria cerebral media (ACM)-1 izquierda. Se indica trombectomía con un resultado TICI3. Tres días después del ictus presenta recurrencia con nueva oclusión de ACM1 izquierda. Se realiza segunda trombectomía con leve afasia y paresia facial secuelares. A los cuatro días, a pesar de tratamiento anticoagulante, presenta afasia grave por un tercer ictus y en la arteriografía se objetiva una ACM-1 izquierda de pared irregular sin clara oclusión y que no mejora tras angioplastia. Como complicación local se objetivó un pseudoaneurisma de la arteria femoral derecha con fistula arteriovenosa asociada. El estudio genético fue positivo para ACTA2 c635G>Ap. (Arg212Gln).

Conclusión: Presentamos una paciente con mutación ACTA2 que presenta aneurisma de aorta, ictus recurrente y complicaciones posprocedimiento. Proponemos la fragilidad vascular por mutación ACTA2 como causa de las diferentes complicaciones posprocedimiento endovascular.

20566. DE LA CRISIS EPILEPTICA SINTOMÁTICA AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO SINDRÓMICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Alcobendas Liern, I.¹; Lucio Ceballos, B.¹; Botía Barberá, J.¹; Brincau García, F.²; Vázquez López, M.²

¹Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Sección de Urgencias de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Objetivos: Presentamos el caso de un paciente de 5 años diagnosticado de síndrome de Allgrove, un síndrome de herencia autosómica recesiva que se debe a mutación en el gen AAAS. La incidencia actual es difícil de estimar debido a su baja frecuencia y a la amplia heterogeneidad de su presentación clínica. Cursa característicamente con insuficiencia adrenal, alacrimia, acalasia y manifestaciones neurológicas.

Material y métodos: Presentamos el caso de un paciente de 5 años que presenta una crisis epileptica sintomática y es diagnosticado de un síndrome genético poco común.

Resultados: Paciente de 5 años, hijo de padres consanguíneos, sin antecedentes perinatales de interés. Desde el nacimiento alacrimia, desarrollo psicomotor lento con retraso en el lenguaje, debilidad muscular y disfagia desde los tres años, con estudio endoscópico y tránsito normal. Acude a urgencias por estatus convulsivo objetivando glucemia de 30 mg/dl. A la exploración, presenta hiperpigmentación de mucosas, atrofia y debilidad muscular generalizadas. La RM craneal no muestra alteraciones relevantes y en estudio neurofisiológico se objetiva miopatía y polineuropatía sensitivo-motora con componente axonal y desmielinizante. En estudio analítico, datos compatibles con insuficiencia suprarrenal primaria y se confirma el diagnóstico de acalasia mediante esofagograma. El exoma trío muestra variante patogénica en homocigosis en gen AAAS compatible con síndrome de triple A o síndrome de Allgrove.

Conclusión: El síndrome de Allgrove es de difícil diagnóstico dada su baja frecuencia. Se caracteriza por manifestaciones sistémicas y neurológicas, entre las que destacan: neuropatía periférica, síndrome piramidal, disautonomía y atrofia óptica. Es importante no demorar su diagnóstico para reducir las complicaciones médicas que asocia.

21303. AIT ATÍPICO RECURRENTE CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE MELAS DE INICIO TARDÍO

Sosa Luis, J.¹; Vales Montero, M.¹; Portela Sánchez, S.¹; Garrido Morro, I.²; Olmedo Samperio, M.³; Loredana Alungulese, A.¹; Iglesias Mohedano, A.¹; Lozano López, M.¹; García Pastor, A.¹; Díaz Otero, F.¹; Vázquez Alen, P.¹; Boto Martínez, R.¹; Portela Martínez, L.¹; Fernández Bullido, Y.¹; Esteban Rodríguez, M.⁴; Arias Lotto, F.⁴; Gil Núñez, A.¹

¹Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ²Servicio de Radiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ³Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón; ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Objetivos: La encefalomielitis mitocondrial asociada a acidosis láctica y episodios *stroke-like* o MELAS es un síndrome infrecuente que generalmente debutá en la infancia o juventud, siendo inhabitual su diagnóstico por encima de los 40 años. Además de sus manifestaciones clínicas cardinales, puede presentar también hipoacusia, diabetes, cardiopatía y migraña, entre otros.

Material y métodos: Varón de 62 años con antecedentes de miocarditis hipertrófica, hipoacusia neurosensorial y discapacidad intelectual. Ingrera por episodio autolimitado de inicio súbito consistente en afasia y desorientación, interpretado inicialmente como AIT. Durante el ingreso, el paciente presenta episodios recurrentes de desconexión del medio de segundos de duración, seguidas de afasia e intensa agitación psicomotriz. Se realizan video-EEG, telemetría y punción lumbar normales. En el análisis de sangre destaca CK de 473 u/l y ácido láctico 2,7 mmol/l. Se realiza RM cerebral que muestra hiperintensidad de la región corticosubcortical del lóbulo temporal izquierdo, acompañada de una marcada restricción de la difusión con disminución de los valores de ADC, sin una clara distribución vascular.

Resultados: Ante marcadores clínicos y radiológicos sugestivos de enfermedad mitocondrial, se solicita estudio genético de ADN mitocondrial en el que se detecta la variante patogénica m.A3243G en el gen tRNAleu del ADN mitocondrial (nivel de heteroplasmia del 31%). Se realiza biopsia que muestra aisladas fibras rojo-rasgadas.

Conclusión: Presentamos un caso confirmado de MELAS con diagnóstico atípicamente tardío, los antecedentes personales, la clínica atípica para enfermedad cerebrovascular, los marcadores de imagen y el estudio genético pueden ser la clave para llegar a la sospecha diagnóstica.

20644. SÍNDROME DE ALLGROVE: A PROPÓSITO DE UN CASO

González Gómez, M.¹; Hernández Ramírez, M.¹; Villamor Rodríguez, J.¹; Sánchez García, F.¹; Gismera Fontes, E.¹; Andrés Bartolomé, A.²; Mateo Martínez, G.²

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Guadalajara;

²Servicio de Neuropediatria. Hospital Universitario de Guadalajara.

Objetivos: El síndrome de Allgrove es una enfermedad autosómica recesiva que, debido a la afectación de la proteína adracalina, altera el transporte núcleo-citoplasmático. Se presenta el caso de un paciente que, junto a su hermano, presenta el diagnóstico genético de la enfermedad.

Material y métodos: Varón de 10 años, sin incidencias perinatales, que desde los primeros meses presenta alacrimia. Como antecedentes familiares destaca consanguinidad de los padres e insuficiencia suprarrenal primaria, también presente en uno de sus tres hermanos. A los dos años, disminución marcada del percentil ponderal e hiperpigmentación de encías, siendo diagnosticado de insuficiencia suprarrenal primaria tras test de ACTH. A los cuatro años, se objetiva marcada fatigabilidad y dificultad para subir escaleras o saltar. En la exploración destaca hipotonía y leve pérdida de fuerza de predominio proximal en MMII, además de hiperreflexia generalizada y Gowers positivo. Posteriormente, afectación progresiva de la marcha y aparición de disfagia para sólidos.

Resultados: Tanto RM cerebral como EMG sin alteraciones. En estudio genético, tanto del paciente como de su hermano, variante IVS14+1G>A en gen AAAS, diagnóstico de síndrome de Allgrove. Se ofrece estudio al resto de familiares, que rechazan.

Conclusión: El síndrome de Allgrove se caracteriza por la tríada de alacrimia, que suele ser el síntoma inicial, insuficiencia suprarrenal primaria y acalasia de cardias. Además, suele asociar manifestaciones neurológicas, como neuropatía autonómica y motora, deterioro cognitivo precoz y parkinsonismo, predominante en la adultez. Aunque es una patología infrecuente, ante la sospecha clínica, debe solicitarse estudio genético del paciente y familia.

21662. SÍNDROME DE CHUDLEY-MCCULLOUGH: LA IMPORTANCIA DE LA NEUROIMAGEN EN EL FENOTIPADO

Álvarez Gómez, F.¹; Panadés de Oliveira, L.¹; Vilella Bertrán, L.¹; Ibáñez, T.¹; Príncipe, A.¹; Viles García, M.²; Pérez Jurado, L.³; Rocamora Zúñiga, R.¹