

## ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES II

### INCIDENCIA DE AMILOIDOSIS *DE NOVO* EN RECEPTORES DE HÍGADOS PROCEDENTES DE PACIENTES CON POLINEUROPATÍA AMILOIDE FAMILIAR

C. Casanovas<sup>1</sup>, C. Baliellas<sup>2</sup>, L. Lladó<sup>2</sup>, J. A. Martínez-Matos<sup>1</sup>,  
J. Fabregat<sup>2</sup>; Antoni Rafecas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Unitat de Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

<sup>2</sup> *Unitat de Transplantament Hepàtic. Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona*

**Objetivos.** Los pacientes con trasplante hepático procedente de donante con polineuropatía amiloide familiar, trasplante hepático en dominó (THD), tienen riesgo de desarrollar amiloidosis a medio-largo plazo. Los datos sobre la incidencia real son escasos. Nuestro objetivo es estudiar la incidencia de amiloidosis en pacientes portadores de THD.

**Métodos.** Se estudian 25 receptores de THD sucesivos realizados en nuestro centro desde el 2000, con un seguimiento medio de  $62,6 \pm 2,9$  meses. Se realiza analítica de estudio de neuropatía, biopsia de mucosa rectal, estudios electrofisiológicos. A los pacientes con neuropatía sensitivo-motora-autonómica (NSMA) de inicio posterior al THD se practica biopsia del nervio sural.

**Resultados.** Edad media de  $62,7 \pm 2,7$  años. Seis fallecidos sin clínica de amiloidosis, 2 rechazaron participar. En los 16 receptores de THD restantes, todos sus donantes provenían de área endémica, 14 con la mutación Val30Met de la TTR conocida. Seis pacientes presentaban amiloide en mucosa rectal. Dos pacientes presentaban una NSMA de inicio 70 y 73 meses posteriores al trasplante; de éstos, uno presentaba amiloide en mucosa rectal aunque la biopsia de sural únicamente evidenció degeneración axonal. El otro paciente no presenta amiloide en mucosa rectal y está pendiente de resultados de AP de biopsia sural. Los 2 pacientes son diabéticos.

**Conclusiones.** El depósito de amiloide en mucosa rectal es frecuente aun en pacientes asintomáticos y podría preceder a la neuropatía. El 8% (2/25) de los pacientes desarrollan NSMA. Es posible que factores de riesgo para neuropatía puedan favorecer su aparición.

### EL PAPEL DE LAS RESPUESTAS EFÁPTICAS EN EL PRONÓSTICO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

J. Navarro Otano, M. Balasa, J. Valls-Solé

*Hospital Clínic. Barcelona*

**Objetivos.** Algunos pacientes con síndrome de Guillain-Barré (GBS) muestran respuestas reflejas tardías a la estimulación motora, también conocidas como «respuestas efápticas» (RE), que apunta hacia la posibilidad de desmielinización a

varios niveles del nervio. Consideramos que el mecanismo patofisiológico subyacente puede ser distinto en estos casos. Examinamos si había diferencias en el curso de la enfermedad en pacientes con y sin respuestas.

**Métodos.** Revisión retrospectiva de historias clínicas y estudios neurofisiológicos de los últimos 24 pacientes con GBS evaluados. Definimos RE como potenciales de baja amplitud que aparecen repetidamente con la misma forma a latencia fija, incompatible con ondas F. Se estudiaron en nervios de extremidades inferiores en los primeros 18 días de los síntomas. La severidad se evaluó dependiendo de si se trasladó a UCI y su estado motor funcional al alta hospitalaria.

**Resultados.** Encontramos 11 pacientes con RE. No presentaban diferencias significativas en edad o sexo respecto a los pacientes sin RE. Se usaron inmunoglobulinas en el 81,8% de los pacientes con RE y en el 92,9% de los pacientes sin RE. Ninguno de los pacientes con RE fue enviado a UCI y sí el 35,7% de aquellos sin RE. Autonomía motora se halló en el 45,5% de los pacientes con RE y en 35,7% de aquellos sin RE.

**Conclusiones.** La presencia de RE en el GBS puede indicar relativo mejor pronóstico. Posiblemente marcarían la expansión del edema a lo largo del nervio, lo que podría disminuir la presión focal a nivel radicular y reducir el daño axonal proximal.

#### NEUROPATÍA FRÉNICA EN RELACIÓN CON LA COLOCACIÓN DE ACCESOS VASCULARES EN PACIENTES INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

A. Martínez Piñero<sup>1</sup>, E. Mesalles Sanjuan<sup>2</sup>, F. Arméstar Rodríguez<sup>2</sup>, J. Klamburg<sup>2</sup>, H. Pérez Moltó<sup>2</sup>, R. Álvarez Ramo<sup>1</sup>, M. Serichol<sup>1</sup>, J. Coll i Cantí<sup>1</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Neurología y <sup>2</sup>Medicina Intensiva. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona*

**Objetivos.** Determinar la incidencia de la neuropatía frénica en relación a la colocación de accesos vasculares subclavios y yugulares sin soporte ecográfico en pacientes ingresados en una UCI, ya que no existe ningún estudio previo que cuantifique el riesgo de dichos procedimientos.

**Métodos.** Se estudiaron de forma prospectiva pacientes ingresados en la UCI con edades comprendidas entre 18 y 80 años en que la neurografía de ambos nervios frénicos era normal al ingreso. Posteriormente al primer estudio y de forma semanal durante su estancia en UCI se repetía el estudio neurográfico (método de Chen y Resman) y registraban todos los procedimientos de acceso vascular subclavio y/o yugular practicados durante el intervalo y si estos habían sido dificultosos (más de 2 intentos antes de canalizar la vena).

**Resultados.** Se incluyeron 40 pacientes a los cuales se practicaron 184 neurografías de ambos nervios frénicos. En total se practicaron 50 accesos vasculares, 45 subclavios (90%) y 5 yugulares (10%). En 3 pacientes se detectó una neuropatía frénica en relación a un procedimiento vascular homolateral a la neuropatía, en dos casos subclavios y en el tercero intentos de acceso subclavio y yugular del mismo lado.

**Conclusiones.** La incidencia de la mononeuropatía del nervio frénico relacionada con procedimientos de cateterismo venoso subclavio y/o yugular es del 6% en nuestro estudio.

A pesar de ser una complicación con relativa poca incidencia, es un factor a tener en cuenta a la hora de valorar pacientes ingresados en la UCI y presentar dificultades en el «destete» de causa no clara.

#### ANTICUERPOS ANTIGANGLIÓSIDO EN LA MIOPATÍA/POLINEUROPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

A. Martínez Piñero<sup>1</sup>, E. Martínez Cáceres<sup>2</sup>, I. Ojanguren<sup>3</sup>, H. Pérez Moltó<sup>4</sup>, J. Klamburg<sup>4</sup>, X. Sarmiento<sup>4</sup>, R. Álvarez Ramo<sup>1</sup>, M. Serichol<sup>1</sup>, J. Coll i Cantí<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>2</sup>Laboratori de Immunobiologia per Recerca i les Aplicacions Diagnòstiques (LIRAD). <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona*

**Objetivos.** Determinar si los anticuerpos antigangliósido tienen un papel etiopatogénico en la polineuropatía (CIP)/miopatía (CIM) del enfermo crítico, ya que los anticuerpos anti-GM1 parecen tener cierta actividad sobre los canales de sodio.

**Métodos.** Prospectivamente se estudiaron 47 pacientes ingresados en UCI. A todos ellos semanalmente se les practicó un EMG y se les extrajo suero. El diagnóstico de CIM se estableció por la presencia de fibrilación en el EMG y biopsia muscular. El diagnóstico de CIP se estableció cuando desaparecían todos los potenciales sensitivos y motores. Se seleccionaron a 12 pacientes con miopatía (4 supervivientes y 8 exitus), 5 con polineuropatía (todos fallecieron) 4 de los cuales además tenían miopatía y 3 pacientes que no desarrollaron patología neuromuscular. Se analizó el suero extraído cuando apareció la miopatía/polineuropatía y en los 3 sin CIM/CIP se utilizó el suero de la segunda semana. La determinación de los anticuerpos antigangliósido (anti-GM1, GM2, GM3, GD1a, GT1b, GD1b, GQ1b) isotipos IgG e IgM se realizó por inmunoblot (ganglioside-profile 2 Euroline, Euroimmun, Lubeck, Germany).

**Resultados.** En 15 muestras no se detectaron anticuerpos antigangliósido. En una sola muestra se halló ligera reactividad para GM3, que correspondía a una paciente con solo miopatía.

**Conclusiones.** Los anticuerpos antigangliósido no parecen tener significación patológica en la miopatía/polineuropatía de la UCI. Este hallazgo apoyaría la falta de respuesta al tratamiento con IVIg en algún ensayo y la no indicación de las IVIg propugnada por algunos autores en estos pacientes.

#### PARAPLEJIA ESPÁSTICA FAMILIAR AUTOSÓMICA DOMINANTE LEVE, MÍNIMAMENTE PROGRESIVA, CON POLINEUROPATÍA AXONAL, POR MUTACIÓN N88S DEL GEN SEIPINA (BSCL2)

S. I. Pascual Pascual<sup>1</sup>, M. Martínez Moreno<sup>2</sup>, S. Cubillo Álvarez<sup>3</sup>, D. Arroyo<sup>4</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Neuropediatría y <sup>2</sup>Rehabilitación. Hospital Universitario La Paz. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Gómez Ulla. Madrid. <sup>4</sup>Progenie Molecular*

**Objetivos.** La alteración del gen seipina/BSCL2 produce amplia variabilidad fenotípica («seipinopatías»): desde las graves, como lipodistrofia generalizada congénita y síndrome de Silver, hasta formas más leves, como CMT, neuropatía hereditaria motora distal tipo V o paraplejía espástica familiar (SPG17). Las dos mutaciones más frecuentes del gen son N88S y S90L.

**Métodos.** Presentamos una familia con paraplejía espástica familiar (PEF) con herencia AD con tres miembros afectados y con mutación N88S del gen BSCL2. El probando, varón, desarrolló paraplejía espástica de muy lenta progresión desde la adolescencia. A los 70 años permanece ambulante sin ayudas. Sin antecedentes familiares de PEF. Dos de sus 5 hijos, varón y mujer, también presentaron rigidez, calambres musculares y ligera debilidad distal de piernas en 2.ª década, pero muy leve, que les permite autonomía para andar y correr.

**Resultados.** Los 3 presentan polineuropatía distal axonal mínimamente sintomática, pero con EMG neurógeno y degeneración axonal, más motora que sensitiva. El nivel cognitivo es normal, tienen alteración de PESS y de conducción motora central de MMII. La RM cerebral y medular es normal. En el probando, la afectación sensitiva ocurrió a partir de la 6.ª década. Los tres tienen la mutación N88S en heterocigosis del gen BSCL2. Los genes de SPG4, SPG3A, HSP60, L1CAM y PLP.

**Conclusiones.** Aunque las mutaciones del gen seipina/BSCL2 se sospechan ante paraplejas espásticas complicadas y graves con retraso mental, pueden producir una gran variedad fenotípica, incluida la PEF clínicamente pura o con una leve polineuropatía distal.

#### DESCRIPCIÓN DEL GENOTIPO Y FENOTIPO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH DESMIELINIZANTE DE UNA SERIE HOSPITALARIA

E. Freire<sup>1</sup>, M. D. Martínez-Rubio<sup>2</sup>, J. J. Vilchez<sup>1</sup>, M. J. Chumillas<sup>1</sup>, L. Bataller<sup>1</sup>, J. M. Millán<sup>3</sup>, R. Sivera<sup>1</sup>, P. Sahuquillo<sup>1</sup>, F. Mayordomo<sup>4</sup>, F. Palau<sup>2</sup>, C. Espinós<sup>2</sup>, T. Sevilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario La Fe de Valencia. <sup>2</sup> Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC). <sup>3</sup> CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia. <sup>4</sup> CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Valencia

**Objetivos.** Estudio genético y descripción del fenotipo de los pacientes con síndrome de Charcot-Marie-Tooth (CMT) desmielinizante sin duplicación 17p12 (CMT1A) de nuestra serie. **Métodos.** Un total de 104 probandos CMT tienen una forma desmielinizante. Excluidos los casos con duplicación CMT1A (67) y los de etnia gitana (17), quedaban 20 pacientes sin tipificar genéticamente, realizándose un barrido de todos los genes descritos como responsables de CMT desmielinizante (PMP22, GJB1, MPZ, LITAF/SIMPLE, EGR2, NDGR2, NEFL, GDAP1, MTMR2, SBF2, SH3TC2, PRX, FGD4 y FIG4). En los de etnia gitana se estudiaron las mutaciones fundadoras NDRG1 y SH3TC2.

**Resultados.** Trece de las familias de etnia gitana tenían la mutación R1109X del gen SH3TC2 (CMT4C), una mutación

en NDRG1 (CMT4D-Lom) y en 3 no se ha hallado mutación. En los restantes 20 casos se encontraron las siguientes mutaciones: dos en el gen PMP22 con fenotipo de neuropatía hipomielinizante congénita (NHC), 3 mutaciones del gen MPZ, 2 de ellas con fenotipo CMT y el otro Dejerine-Sottas, 3 mutaciones del gen GJB1 con fenotipo CMT, 3 mutaciones del gen PRX que presentaban gran alteración sensitiva y 2 mutaciones del gen SH3TC2. En total se identifican 7 mutaciones noveles (2 GJB1, 3 PRX y 2 SH3TC2). En 7 pacientes no se encontró mutación.

**Conclusiones.** Se ha hallado mutación en el 93% de los pacientes con CMT desmielinizante. Un reducido número de casos presenta mutaciones en genes poco prevalentes, tratándose mayoritariamente de mutaciones noveles. La mayoría de los pacientes de etnia gitana son CMT4C.

#### ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A LA FORMA GENERALIZADA DE MIASTENIA GRAVIS. ESTUDIO OBSERVACIONAL DE 598 PACIENTES

J. Gámez<sup>1</sup>, J. M. Ponseti<sup>2</sup>, M. Guasch<sup>3</sup>, M. López-Cano<sup>2</sup>, J. Álvarez-Sabin<sup>1</sup>, M. Armengol<sup>2</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Neurología y <sup>2</sup>Cirugía. Unidad de Miastenia Gravis. Hospital General Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. <sup>3</sup>Unidad de Miastenia Gravis. Hospital Psiquiátrico Ntra. Sra. de la Merced. Barcelona*

**Objetivos.** Los pacientes con miastenia gravis (MG) presentan otras enfermedades autoinmunes (EAI) asociadas. **Objetivos:** analizar las características clínicas y epidemiológicas de las EAI observadas en una serie de 598 pacientes con la forma generalizada, timentomizados y monitorizados en nuestra Unidad de MG durante el período 1970-2008.

**Métodos.** Evaluamos las siguientes variables: sexo, edad de debut MG (EDMG), clasificación MGFA, histología, situación serológica y tipo de EAI.

**Resultados.** Incluimos 371 mujeres y 227 hombres. La EDMG fue 40,5 años (SD 16,5). El tiempo de seguimiento fue 207,6 meses (SD 130,3). 531 individuos eran AChR-Ab positivos, 10 MuSK-Ab positivos, y 57 seronegativos. MG era moderada (clase II-III) en 284 y grave (IV-V) en 314. Identificamos timoma en 166. Observamos EAI en 191 pacientes. Enfermedad tiroidea (118), diabetes mellitus (44), artritis reumatoide (20), enfermedad inflamatoria intestinal (5), y púrpura (3) fueron las más prevalentes. Once pacientes tenían 2 o más EAI. La prevalencia total de EAI fue 31,9% (mujeres 35,3%-hombres 26,1%). EAI fue observada en el 32,3% en los AChR-Ab positivos, 20,0% en el MuSK-Ab positivos y 29,1% en los seronegativos. La EDMG y la gravedad de la enfermedad (MGFA) no eran factores influyentes en la frecuencia de EAI.

**Conclusiones.** Observamos una mayor prevalencia de EAI comparada con la de otras poblaciones, probablemente debido al tiempo de seguimiento de nuestra serie. Las enfermedades tiroideas y la diabetes mellitus son particularmente frecuentes, siendo más prevalentes en mujeres y en individuos con AChR-Ab. Estos hallazgos deben ser considerados en el seguimiento de los pacientes con MG.

## ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE DISFERLINA EN MESOANGIOBLASTOS HUMANOS

J. Díaz-Manera<sup>1</sup>, G. Messina<sup>2</sup>, A. Dellavalle<sup>2</sup>, R. Tonlorenzi<sup>2</sup>, G. Ugarte<sup>2</sup>, E. Gallardo<sup>1</sup>, I. Illa<sup>1</sup>, Y. Torrente<sup>3</sup>, G. Cossu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>2</sup> Division of Regenerative Medicine. San Raffaele Scientific Institute. Milano. Italy. <sup>3</sup> Stem Cell Laboratory. Department of Neurological Science. Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico. Centro Dino Ferrari. University of Milan. Milan. Italy

**Objetivos.** Los mesoangioblastos son células madre localizadas en el espacio perivascular con capacidad para mejorar diversos modelos animales de distrofia muscular. Su papel en embriogénesis y regeneración muscular del adulto es motivo de debate. La disferlina es importante para la miogénesis *in vitro* y para la reparación muscular *in vivo* a través de su expresión en células satélite activadas. Estudiaremos la expresión de disferlina en mesoangioblastos humanos.

**Métodos.** Aislamos mesoangioblastos humanos desde biopsias musculares e indujimos su diferenciación a músculo esquelético en cultivo, estudiando la expresión de disferlina, miosina y factores de transcripción miogénica mediante Western Blot o RT-PCR. Estudiamos la expresión *in vivo* mediante inmunofluorescencia de biopsias musculares de pacientes afectados de distrofia y controles sanos.

**Resultados.** La expresión de disferlina se inició el día 2 de diferenciamiento con un pico máximo los días 6 y 8, coincidiendo con formación de miotubos. La expresión de myoD y MEF2 fue previa a disferlina, que coincidió con Myf5. Los estudios de biopsias mostraron hasta un 50% de mesoangioblastos del grupo control que expresaba disferlina. Tanto el número de mesoangioblastos como el porcentaje que expresaban disferlina era superior en el grupo de pacientes con distrofia.

**Conclusiones.** El patrón de expresión de disferlina en cultivos apoya el rol de la proteína en la fusión celular. Probablemente MyoD y Myf5 sean reguladores de su expresión durante miogénesis *in vitro*. La expresión de disferlina por los mesoangioblastos asociada a un mayor número de éstos en las biopsias de pacientes afectados de distrofia apoya su papel en la regeneración muscular.

## MUTACIONES EN EL GEN SH3TC2 RESPONSABLES DE LA NEUROPATÍA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 4C ALTERAN EL PATRÓN DE EXPRESIÓN EN LA VÍA ENDOCÍTICA CELULAR

V. Lupo<sup>1</sup>, M. D. Martínez-Rubio<sup>1</sup>, T. Sevilla<sup>2</sup>, M. I. Galindo<sup>1</sup>, J. M. Millán<sup>3</sup>, J. J. Vilchez<sup>2</sup>, F. Palau<sup>1</sup>, C. Espinós<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética y Medicina Molecular. Instituto de Biomedicina de Valencia. CSIC y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia. <sup>2</sup> Servicio de Neurología. Hospital Universitari La Fe y CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Valencia. <sup>3</sup> Unidad de Genética. Hospital Universitari La Fe y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia

**Objetivos.** La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipo 4C es una forma desmielinizante de CMT con herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones en el gen

SH3TC2 que codifica para una proteína con función desconocida. La proteína SH3TC2 contiene motivos SH3/TPR, por lo que probablemente forma parte de un complejo proteico. La investigación aquí presentada se ha centrado en: *a)* análisis del gen SH3TC2 en 11 pacientes pertenecientes a una serie clínica de 90 probandos, bien con CMT desmielinizante (88), bien con un fenotipo intermedio (2), en quienes se había descartado otros genes CMT, y *b)* investigar la expresión y la localización subcelular de la proteína SH3TC2 salvaje y de los mutantes descritos.

**Métodos.** *a)* El cribado mutacional se realizó mediante DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*) y secuenciación automática. *b)* Estudio de la expresión de SH3TC2 fusionado a etiquetas HA o GFP en células COS7 o HeLa y posterior análisis mediante microscopía confocal.

**Resultados.** *a)* Se han identificado las mutaciones en 4 pacientes, uno de ellos con fenotipo intermedio. *b)* SH3TC2 colocaliza con el marcador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa de membrana plasmática y con el marcador EEA1 de endosomas tempranos. Las mutaciones analizadas alteran su patrón de expresión.

**Conclusiones.** CMT4C es una forma relativamente frecuente en nuestra población. La proteína SH3TC2 se ancla a la membrana plasmática y mutaciones en ésta alteran su localización. Postulamos que SH3TC2 actuaría como proteína adaptadora en tráfico vesicular o en la modulación de señales de transducción.

## FENOTIPO DE DOS PACIENTES CON DISTROFIA FACIOESCAPULOHUMERAL POR HIPOMETILACIÓN DEL LOCUS D4Z4

J. J. Poza Aldea<sup>1</sup>, P. Camaño González<sup>2</sup>, A. López de Munain Arregui<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología y <sup>2</sup> Unidad Experimental. Hospital Donostia. San Sebastián.

**Objetivos.** Presentar las características clínicas de 2 pacientes con distrofia facioescapulohumeral relacionada con hipometilación del locus D4Z4 del cromosoma 4.

**Métodos.** Paciente 1: varón de 50 años que comienza a los 35 con debilidad distal en miembros inferiores, con marcha en *estepage*. Posteriormente fue desarrollando una debilidad moderada de cintura escapular asimétrica, de musculatura abdominal con vientre prominente y leve afectación facial. No hay antecedentes familiares de miopatía. El EMG fue miopático. Paciente 2: mujer de 40 años que comienza hacia los 20 a tropezarse con mucha facilidad y consulta a los 30 por una marcha en *estepage*. Entonces ya presentaba una leve paresia facial asimétrica. Progresivamente ha ido desarrollando una debilidad asimétrica de cintura escapular y de musculatura abdominal. No hay antecedentes familiares de miopatía. El EMG es miopático y la CK oscila entre 413 y 600 UI/l.

**Resultados.** El estudio genético en ambos pacientes descartó la existencia de delección en el locus D4Z4 del cromosoma 4. El paciente 1 presentaba una hipometilación de un 23,09% y la paciente 2 de un 21,81% en esta región. Ambos pacientes presentaban la variante 4qA y el estudio del cromosoma afecto en el progenitor correspondiente no mostró hipometilación.

**Conclusiones.** El inicio de la sintomatología por la musculatura distal de piernas con marcha en *estepage* en un paciente que desarrolla un fenotipo de distrofia facioescapulohumeral puede ser un signo que sugiere que el mecanismo genético subyacente sea una hipometilación del locus D4Z4.