

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

SANDRA CARRILLO

INTRODUCCIÓN

Hay numerosas formas de neuropatía hereditaria (Tabla 1). La clasificación de Dyck ampliamente usada, divide las neuropatías hereditarias en formas sensitivo-motora (HMSN) y sensitiva- autónoma (HSAN) numerando los subtipos. Un buen número de neuropatías hereditarias no están incluidas en este esquema. Los síndromes sensitivo-motores se denominan aún: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). En este

capítulo haremos énfasis en las características clínicas y los hallazgos electrofisiológicos de las entidades más distintivas.

HMSN tipo I (CMT 1)

Es la neuropatía hereditaria más común. Su transmisión es autosómica dominante y se divide en CMT 1A, localizada en el cromosoma 17 y CMT 1B, localizada en el cromosoma 1. Se conoce también como atrofia muscular

Tabla 1. Neuropatías hereditarias.

Síndrome	Clasificación de Dick	Sinónimos
CMT 1	HMSN	Hipertrófica
CMT 2	HMSN II Neuronal	
E. Déjerine-Sottas	HMSN III	Hipertrófica infantil
E. de Refsum	HMSN IV	Almac. ac fitánico
N. Acrodistrófica	HSAN I	Múltiple
E. de Morvan	HSAN II	Múltiple
S. Riley-Day	HSAN III	Disautonomía fam.
HNPP		N. Tomaculosa
Neuropatía axonal gigante	E. Seitelberger	Distrofia neuroaxonal
Amiloidosis hereditaria		Numerosos
Porfiria		
MLD		
ALD/AMN		
E. Krabe		leucodistrofia c. globoide
E. Fabry		Angioqueratoma corporis
E. Bassen-Kornzweig		Abetalipoproteinemia
E. Tangier		Analfalipoproteinemia

ALD= Adrenoleucodistrofia, AMN= adrenomielineuropatía, MLD= leucodistrofia metacromática

peroneal o forma hipertrófica de CMT. Es una neuropatía desmielinizante difusa y uniforme, con una marcada disminución de la velocidad de conducción nerviosa (VCN) que no varía significativamente de nervio a nervio o de segmento a segmento, con o sin evidencia de bloqueo de conducción nerviosa o dispersión temporal. La VCN está frecuentemente disminuida a un 60 % del valor normal y a menudo se observa pérdida axonal secundaria. Comúnmente en la primera década de vida.

Clínicamente el CMT 1 es una neuropatía sensitivo-motora distal simétrica, lentamente progresiva con pérdida de masa muscular más evidente en miembros inferiores (deformidad en piernas de cigüeña o en botella de champaña invertida), nervios palpables aumentados de tamaño, acompañados de deformidades esqueléticas como pie cavo o escoliosis. Las alteraciones sensitivas son menos prominentes que las motoras. La biopsia de nervio sural muestra desmielinización, remielinización y formación de bulbos de cebolla (Figura 1). El CMT aumenta la susceptibilidad a neuropatía inducida por quimioterapia. De los subtipos descritos el CMT 1A es más común y usualmente implica una duplicación de la región 17p que codifica para la proteína periférica de mielina (PMP 22). En el CMT 1B los genes anormales también comprometen las células de Schwann y las proteínas de mielina, en este caso la proteína alterada es la Po, muy importante en la estructura de ésta. Las anomalías encontradas en las neuroconducciones en el CMT, se resume de la siguiente manera (Tabla 2).

1. Disminución marcada y uniforme en la VCN motora y marcada disminución o ausencia de la sensitiva en el tipo I. La velocidad de conducción motora (VCM) es usualmente menor del 60% del valor normal, con prolongación de las latencias distales casi tres veces más de lo normal y amplitud disminuida alrededor del 50%.
2. El patrón de cambios observados en las neuroconducciones es constante en una misma familia.
3. Las neuroconducciones se encuentran

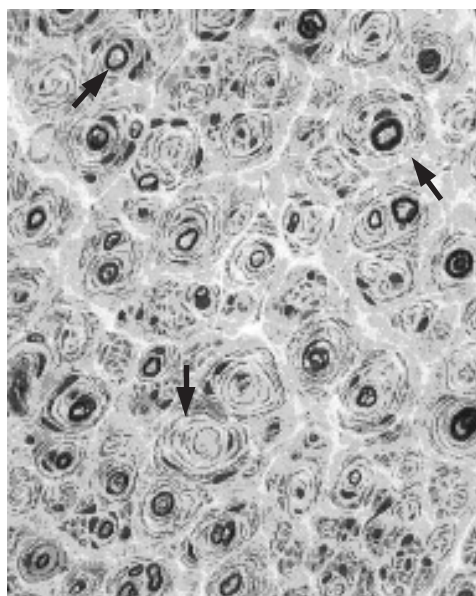


Figura 1. Formaciones en bulbo de cebolla alrededor de una fibra mielinizada normal (flecha derecha), axón desnudo (flecha inferior) y una fibra poco mielinizada (flecha superior).

disminuidas en miembros de familias con esta enfermedad, aunque muestren mínimas o ninguna anomalía en el examen clínico.

4. La disminución de la velocidad de conducción precede a los síntomas clínicos, o está presente incluso al momento del nacimiento. De este modo, el estudio electrofisiológico es de enorme valor para la investigación en estados preclínicos de la enfermedad. Los estudios realizados sugieren 3-5 años con la edad óptima para el estudio de los niños potencialmente afectados.
5. La electromiografía (EMG) y las neuroconducciones son además de gran ayuda para detectar a los portadores de la enfermedad.

HMSN tipo II (CMT 2)

Es la forma neuronal del CMT, corresponde a cerca de una tercera parte de los casos

Tabla 2. Hallazgos clínicos y en la neuroconducción en neuropatías hereditarias sensitivo motoras.

Neuropatía	Clínica	Hallazgos electrofisiológicos
CMT tipo I	Inicio temprano, debilidad de músculos intrínsecos de manos y flexores de cuello. Cifosis y compromiso sensitivo. Nervios engrosados.	Disminución marcada de las VCN sensitivas y motoras, fenómeno de dispersión y bloqueo de conducción.
CMT tipo II	Clínica igual al tipo I, inicio después de la segunda década. Nervios normales no engrosados.	VCN normales o no menor del 40% del límite normal.
Dejerine - Sottas	Neuropatía hipertrófica desde infancia, sin pie cavo, aumento de proteínas en LCR, nervios engrosados.	VCM muy disminuida, ausencia de potencial de acción nervioso compuesto (CNAP).
Refsum	Retinitis pigmentosa, sordera, ataxia e ictiosis. Hallazgos parecidos al CMT.	VCM muy disminuida, ausencia de CNAP.
CMT ligada al sexo	No transmisión de hombre a hombre	VCN intermedias, más disminuidas en hombres que en mujeres.

de CMT autosómica dominante. Esta asociada con degeneración selectiva de neuronas motoras inferiores y células ganglionares de la raíz dorsal. El cuadro clínico es idéntico, excepto por la hipertrofia de nervios en el CMT 1. Electrofisiológicamente, las neuroconducciones son normales o pueden estar levemente disminuidas. Los potenciales sensitivos distales son anormales en la mitad de los casos. Actualmente se han descrito al menos cinco subtipos genéticos diferentes. La edad de inicio es usualmente la segunda década o después. No se observa desmielinización, ni formación de bulbos de cebolla, pero sí pérdida de axones largos.

CMT ligada al sexo

Se caracteriza por la ausencia de transmisión de hombre a hombre, un curso clínico más severo en el hombre que en la mujer y VCN motoras más lenta en hombres, lo que sugiere una transmisión ligada al sexo. Esta es la segunda forma más común de CMT. Se

divide en dos subtipos y es causada por una mutación puntual en el gen 32 de conexina, que localiza a nodos de Ranvier y la incisura Schmidt-Lanterman. Es una clásica neuropatía desmielinizante, con formación de bulbos de cebolla. El parámetro de VCN más característico es velocidades de conducción intermedias con rangos entre 29-40 m/s en pacientes masculinos (más rápidas que en CMT 1), mientras que en las mujeres la alteración es más leve.

HMSN III (Déjerine Sottas)

Es un desorden autosómico recesivo, progresivo desde su inicio en la infancia. También conocido como enfermedad de Déjerine Sottas. Se encuentra asociado a la neuropatía hipertrófica (formación de bulbos de cebolla), engrosamiento de los nervios y proteínas marcadamente elevadas en LCR. Se caracteriza por neuropatía sensitivo-motora, con debilidad, alteración de la marcha, compromiso de la sensibilidad y disminución

o ausencia de los reflejos osteotendinosos. Electrofisiológicamente, hay disminución marcada de la VCM, dispersión temporal, prolongación de las latencias distales y los potenciales sensitivos pueden estar ausentes. Cuando inicia con el nacimiento recibe el nombre de neuropatía congénita con hipomielinización.

HMSN IV (Enfermedad de Refsum)

Es una enfermedad autosómica recesiva, causada por una alteración del metabolismo del ácido fitánico, que produce su elevación en la sangre. El inicio clínico es usualmente en la infancia o adolescencia. La enfermedad se caracteriza por degeneración retinal pigmentaria, polineuropatía sensitivo-motora, simétrica, progresiva y síndrome cerebeloso. Puede haber un compromiso auditivo, cardiomiopatía, ictiosis y proteínas elevadas en LCR, también pueden ocurrir en algunos casos anosmia, anomalías pupilares y cataratas.

Los nervios periféricos son anormalmente gruesos. Los cambios histopatológicos muestran pérdida de los axones mielinizados y desmielinización segmentaria. Los estudios electrofisiológicos revelan una reducción marcada de las VCM y sensitiva. En la electromiografía se observa actividad por denervación en los músculos afectados. El tratamiento con dieta produce mejoría clínica y

electrofisiológica, al igual que la plasmáferesis. La enfermedad infantil de Refsum se ha descrito con dismorfismo, retardo mental, retinopatía pigmentaria, sordera neurosensorial severa, hepatomegalia y neuropatía periférica.

NEUROPATIA SENSITIVA AUTONÓMICA HEREDITARIA

HSAN tipo I (Denny- Brown)

La HSAN tipo 1 es una enfermedad autosómica dominante, también conocida como neuropatía radicular sensitiva hereditaria de Denny Brown y se distingue por disociación sensitiva: el dolor y temperatura están marcadamente más alterados que la presión y el tacto. Lleva a la formación de úlceras y dolor espontáneo lancinante en pies. Se inicia en la segunda década de la vida y es de evolución insidiosa. Se aprecia una degeneración de las neuronas pequeñas del ganglio de la raíz dorsal y de las fibras mielinizadas y no mielinizadas en los nervios periféricos. La anomalía más prominente de los estudios de neuroconducción es la ausencia de potenciales sensitivos o mixtos, con velocidades de conducción motora levemente disminuidas (Tabla 3).

HSAN tipo II

Es la forma congénita y recesiva de la HSAN. Los síntomas aparecen en la infancia

Tabla 3. Hallazgos clínicos y en la neuroconducción en neuropatías hereditarias sensitivo autonómicas.

Neuropatía	Clínica	Hallazgos electrofisiológicos
Denny - Brown	Inicio en primera década, disociación sensitiva en piernas. Dolor lancinante, úlceras en pies.	VCM levemente disminuida, CNAP sensitivos o mixtos ausentes.
HSAN tipo II	Inicio en la infancia, úlceras y ampollas no dolorosas, tacto más alterado, sentido de posición ausente.	VCM levemente por debajo de lo normal, CNAP ausentes o disminuidas en amplitud.
Riley - Day	Niños judíos, hiperhidrosis, hipertensión episódica, vómito, convulsiones, arreflexia, hipotonía. Defecto en lagrimación.	VCM normal o disminuidas, VCS normal, con disminución o ausencia de CNAP sensitivos y mixtos.

temprana, genera ampollas no dolorosas, úlceras y alteración sensitiva. En contraste con el tipo I, la presión y el tacto están más afectados que el dolor y la temperatura. La biopsia de nervio muestra una ausencia casi total de las fibras mielinizadas y una disminución marcada del número de fibras no mielinizadas. El estudio electrofisiológico muestra una ausencia de respuesta sensitiva, con unos potenciales motores levemente por debajo del límite inferior normal.

HSAN tipo III (Síndrome de Riley-Day)

Es una disautonomía familiar rara, que ocurre en niños judíos. Se caracteriza por dificultad para la alimentación temprana, vómitos periódicos y fiebre. Los síntomas más prominentes son la falta de lágrimas, hiperhidrosis, ausencia de papilas fungiformes en la lengua, hipotonía, ausencia o disminución de reflejos y alteración del dolor. La biopsia, al igual que en la anterior, muestra ausencia casi total de las fibras mielinizadas y una disminución marcada del número de fibras no mielinizadas. La velocidad de conducción motora (VCM) está levemente disminuida o normal y los potenciales de acción nerviosa sensitiva son pequeños o están ausentes.

HSAN IV y V

La neuropatía sensitiva congénita con anhidrosis y la neuropatía sensitiva con pérdida de fibras mielinizadas pequeñas son entidades de rara ocurrencia y no serán descritas aquí.

HNPP (Neuropatía hereditaria, con susceptibilidad a parálisis por presión)

Su transmisión es autosómica dominante, con penetrancia total, pero de expresión variable. Los estudios han demostrado una depleción del gen PMP 22 en el cromosoma 17. Clínicamente, los pacientes presentan en la segunda o tercera década de la vida una

mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o plexopatía braquial, frecuentemente precipitada por un trauma leve. Las neuroconducciones proveen evidencia de función anormal, no solo en los nervios comprometidos clínicamente, sino también en los que no lo están. Cambios similares pueden verse en miembros de la familia no afectados clínicamente. Los hallazgos característicos son: una neuropatía leve que muestra disminución o bloqueo de la conducción en los sitios frecuentes de atrapamiento, y unas latencias distales que se prolongan variablemente. Los nervios más alterados son mediano, cubital, radial y peroneo, respetando usualmente los nervios craneales. La biopsia de nervio muestra una neuropatía tomaculosa (engrosamiento de mielina con apariencia en forma de salchicha), cambios de desmielinización con remielinización y formaciones en bulbo de cebolla.

AMILOIDOSIS

La amiloidosis ocurre en una variedad de circunstancias. Puede ocurrir como un proceso primario, paraproteinemia complicada o cualquier enfermedad sistémica crónica, especialmente en insuficiencia renal crónica y la diálisis. Muchos casos son familiares. La enfermedad causa depósito intracelular de proteína fibrilar beta, plegada e insoluble; se investiga en presencia de proteinuria inexplicable, cardiomiopatía, falla cardíaca congestiva, hepatoesplenomegalia o neuropatía y craneal. La amiloidosis familiar con neuropatía se ha dividido en cuatro tipos:

- a) **Portuguesa o tipo I:** de inicio insidioso hacia la tercera o cuarta década de la vida. Se presenta como una neuropatía sensitiva, con alteración de dolor y temperatura o como una neuropatía autonómica. Las neuroconducciones muestran ausencia o disminución de la amplitud del potencial sensitivo, con VCM normales o levemente disminuidas.
- b) **Indiana o tipo II:** inicia hacia la cuarta década, con un síndrome de túnel del carpo

(STC). Usualmente, es levemente progresiva, y la neuropatía sensitivo-autonómica puede seguir a esta presentación.

- c) **Iowa o tipo III:** también inicia en la tercera o cuarta década de la vida. Es una polineuropatía sensitivo-motora, distal, dolorosa y progresiva. El compromiso autonómico no es tan severo.
- d) **Finlandesa o tipo IV:** neuropatía craneal, asociada con distrofia corneal y neuropatía sensitivo motora distal. Es de progresión lenta y se inicia hacia la quinta década. La mayoría de estas formas de neuropatía se deben a una mutación en el gen que codifica por la proteína transtiretín (prealbumina) el componente primario de la proteína amiloide.

PORFIRIA

El compromiso del nervio periférico ocurre en los ataques agudos de la enfermedad. Los síntomas motores usualmente preceden los sensitivos, con debilidad de predominio proximal en miembros superiores más que en inferiores. La parálisis facial y bulbar frecuente. Es rápidamente progresiva (en pocos días) y en los casos severos puede llevar a falla respiratoria y cuadriparesia flácida. Los ataques agudos se precipitan por el uso de medicamentos como barbitúricos, que inducen la enzima ácido delta-aminolevulinico sintetasa y están asociados con convulsiones, patologías psiquiátricas, dolor abdominal y evidencia de hiperactividad simpática. El pronóstico depende de la severidad del ataque. En este caso la recuperación es lenta e incompleta. El tratamiento se realiza con dextrosa IV que suprime la vía de biosíntesis de heme y hematina que suprime la inducción de la ácido delta-aminolevulinico sintetasa. Requiere de soporte respiratorio y propanolol para control de la disfunción autonómica. Los hallazgos electrofisiológicos demuestran una neuropatía axonal, con velocidades normales. En la evaluación con aguja se observa denervación profusa en los músculos proximales, con disminución del reclutamiento.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Existen varios tipos de esta enfermedad y se debe a una alteración del almacenamiento de esfingolípidos; se han clasificado, de acuerdo a la edad de inicio, sus características clínicas y el curso de la enfermedad. Su transmisión es autosómica recesiva y se manifiesta entre los 1 y 4 años de edad. Se debe sospechar en pacientes con enfermedad degenerativa del sistema nervioso central y neuropatía asociada. El diagnóstico se confirma con los niveles reducidos de arilsulfatasa A en suero y leucocitos circulantes. Los signos incluyen: alteración de la función motora con regresión mental, ataxia, paresia, disartria, disfagia y neuritis óptica, entre otros. Las neuroconducciones revelan una disminución marcada de la velocidad de conducción motora y sensitiva.

LEUCODISTROFIA DE CÉLULAS GLOBOIDES

También conocida como enfermedad de Krabbe, es otra enfermedad degenerativa del SNC que afecta los nervios periféricos. Es autosómica recesiva y comienza alrededor de los seis meses de nacimiento con regresión de la actividad motora, espasticidad, signos piramidales y deterioro mental. También hay convulsiones y espasmos tónicos. En etapas avanzadas se observa ceguera, sordera, irritabilidad y retardo mental profundo. La muerte ocurre usualmente antes de los dos años de vida. Los reflejos están ausentes o se aumentan por compromiso del SNC. Aun así, las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva disminuyen.

ADRENOLEUCODISTROFIA Y ADRENOMIELONEUROPATÍA

Tiene una herencia ligada al sexo y los pacientes se caracterizan por presentar enfermedad de Addison, retardo mental progresivo, cuadriparesia, disartria, disfagia y parálisis pseudo bulbar. En algunos pacientes se encuentra atrofia neurogénica y disminución

SANDRA CARRILLO

de los reflejos tendinosos (adrenomieloneuropatía). Las neuroconducciones son normales o están disminuidas; los potenciales evocados somatosensoriales se prolongan y presentan morfología anormal.

ENFERMEDAD DE FABRY

Su herencia es recesiva ligada al sexo y se debe a la deficiencia de la alfa-galactosidasa A. Las manifestaciones clínicas incluyen: rash, complicaciones isquémicas cardíacas y cerebrales, falla renal y sensación quemante en las extremidades. Se ha demostrado pérdida de fibras pequeñas mielinizadas y no mielinizadas. Los estudios electrofisiológicos demuestran VCM reducida, y el aumento de las latencias motoras aunque en algunos casos es normal. El diagnóstico se confirma el estudio con la deficiencia de alfa-galactosidasa en preparaciones de leucocitos lavados o cultivo de fibroblastos de piel.

ENFERMEDAD DE TANGIER

En esta enfermedad hay una ausencia de lipoproteínas de alta densidad (alfa) y sus mayores constituyentes proteicos, son las apolipoproteínas. Se observan depósitos de esteres de colesterol. Se presenta como una mononeuropatía múltiple con recaídas

y remisiones, o una polineuropatía simétrica que puede llevar a una seudo-siringomielia con pérdida selectiva de la sensación de dolor y temperatura. La EMG demuestra signos por denervación parcial crónica, con VCM levemente disminuidas, y potenciales de acción nerviosa normales. En contraste, en la forma seudosiringomiélica llega a observarse una pérdida axonal.

LECTURAS RECOMENDADAS

- [1] **AMINOFF M.** Electromyography in Clinical Practice, third edition. Philadelphia. Churchill Livingstone; 1998: 295-301.
- [2] **CAMPBELL W.** Essentials of electrodiagnostic medicine. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999: 242-253.
- [3] **DYCK PJ, LAMBERT EH.** Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18: 603-618.
- [4] **GRAF WD, CHANCE PF, LENSCH MW, ET AL.** Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer* 1996; 77: 1356-1362.
- [5] **MYRIANTHOPOULOUS ND, LANE MH, SILVERBERG DH, ET AL.** Nerve conduction and other studies in families with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 1964; 87: 589-608.
- [6] **OH S.** Clinical electromyography - nerve conduction studies, 3th Ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 727-741.
- [7] **OH S.** Color atlas of nerve biopsy pathology. Boca Raton. CRC Press; 2002: 131-151.