POLINEUROPATÍAS SENSITIVO-MOTORAS

Jaume Colomer Oferil

INTRODUCCIÓN

El término polineuropatía implica la afectación de múltiples nervios, en cualquiera de las partes anatómicas , independientemente del tipo de lesión, de su fisiopatología o etiología.

Así pues las polineuropatías se producirán por:

1. Afectación del cuerpo celular o neuronal.
2. Alteraciones axonales primitivas
3. Lesiones de la célula de Schwann o de la mielina

1 A) - ALTERACIONES NEURONALES:

Por el tipo de afectación del cuerpo neuronal, (motoneurona o célula del ganglio raquídeo), tendremos neuropatías puramente sensitivas, motoras o mixtas (sensitivo-motoras) y por el grado de afectación del cuerpo celular se producirán afectaciones predominantemente distales de las respectivas fibras, (alteración del flujo axonal),o una degeneración axonal secundaria con fenómenos de degeneración waleriana. La traducción electrofisiológica será una reducción del potencial evocado motor o sensitivo, con velocidades de conducción normales o muy discretamente reducidas en relación siempre al número de axones conservados y al tamaño de los mismos. El estudio electromiográfico de aguja descubrirá una pérdida de unidades motoras con signos de denervación.

2 B) - ALTERACIONES AXONALES PRIMITIVAS:

Las alteraciones primariamente axonales, producen como grado mínimo de lesión, la presencia de bloqueos traducidos por una reducción del potencial evocado, proceso que de no quedar limitado en este estadio, condicionará una degeneración axonal con la subsiguiente denervación muscular.

3 C) - ALTERACIONES MIELÍNICAS.

El compromiso de la mielina se traducirá por un enlentecimiento de la velocidad de conducción (V.C) con alargamiento de las latencias y tiempos de conducción. Los potenciales evocados serán de reducido voltaje, aspecto disgregado y duración aumentada. La implicación de una alteración más proximal del nervio periférico comportará un alargamiento de las ondas "F". La alteración mielínica primaria podrá condicionar degeneración axonal secundaria y signos de denervación.

Biopsia de nervio: su valor diagnóstico.

La biopsia de nervio sigue siendo un método diagnóstico válido y en determinados

casos el único informativo [13]. Ésta nos informará sobre el tipo de estructura lesionada y la especificidad de la misma, presencia de material acumulado etc. La aplicación de métodos inmunohistoquímicos nos informarán sobre la fisiopatología de la lesión. No obstante y debido en gran parte a la existencia de una gran correlación entre los estudios electrofisiológicos y patológicos, la biopsia de nervio queda para determinados casos en que ni la electrofisiología ni la genética son de ayuda.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS NEUROPATÍAS:

La aproximación diagnóstica de las neuropatías se basará fundamentalmente en la clínica, forma de inicio, (aguda, subaguda, crónica). Simétrica propia de las neuropatías crónicas. En contraposición al término mononeuritis múltiple es sinónimo de afectación asimétrica y sugiere y traduce normalmente un origen vascular de la neuropatía. En niños esta última etiología es rara.

Los síntomas guía son motores y sensitivos. Los primeros están constituidos por debilidad muscular de inicio en las extremidades inferiores y predominio distal. La atrofia, difícil a veces de observar en los niños, suele condicionar deformidades en forma de pie cavo, péndulo y alteraciones en la deambulación. La afectación de las extremidades superiores producirá alteración en la manipulación fina por la afectación de la musculatura intrínseca de la mano.

La afectación sensitiva estará condicionada por el cuadro clínico correspondiente en relación de si la neuropatía es predominantemente motora, sensitiva o mixta y en íntima relación con el tipo de fibras afectadas. La afectación de los axones de grueso calibre condicionará alteraciones de la sensibilidad al tacto, a la vibratoria y posicional así como una arreflexia osteotendinosa, signo clínico de gran valor. La implicación de los axones de reducido calibre vendrá traducido por disestésias, afectación de la sensiblidad dolorosa, conservación de la táctil y signos de afectación autonómica [1]

No cabe duda que diversos factores condicionan el estudio clínico de las neuropatías en la infancia. Muchas veces la falta de colaboración dificultará la obtención de datos objetivos sobre todo los referentes al tipo y grado de sensibilidad afectada. La falta de una expresión total del proceso a tan corta edad hace que en ocasiones la enfermedad no se manifieste plenamente. La expresión de las atrofias musculares se verá enmascarada por la abundancia de tejido celular subcutáneo sobre todo en el niño pequeño. A pesar de estas objeciones, valiosos y objetivos datos tanto de la anamnesis como de la exploración clínica serán muy orientativos de este proceso síndrómico. No cabe duda, que una profunda anamnesis y análisis bioquímicos revelarán, procesos infecciosos, metabólicos como la diabetes, estados deficitarios, (vitamina E, B6, B12) y contacto con tóxicos. La tabla I resume los principales signos clínicos que sugieren el diagnóstico de neuropatía periférica en relación a distintos periodos evolutivos del niño.

Dado lo extenso del tema nos limitaremos a orientar en diagnóstico del capítulo de las neuropatías hereditarias que por otra parte son las más frecuentes en pediatría.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

La existencia de una correlación entre el estudio electrofisiológico y patológico, permitió a Dick y Lambert en 1968 [2,3], Dick 1975 [4], establecer la clasificación de las

TABLA I

SIGNOS CLÍNICOS DE LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

A. Periodo neonatal

- Hipotonía
- Debilidad
- Escasa motilidad espontanea
- Ausencia o disminución de los reflejos propios del RN
- Oftalmoparesia
- Hipo o arreflexia osteotendinosa
- Síndrome artrogripótico

B. Primer año de vida.

- Hipotonía
- Retardo en los items madurativos motores.
- Retardo en la adquisición de la marcha
- Ataxia
- Arreflexia osteotendinosa
- Deformidades de los pies, (pié cavo)

C. Edad escolar y mayor

- Debilidad y atrofias distales de la musculatura de las extremidades.
- Deformidades de los pies, pié cavo, pié plano-valgo, pié varo
- Marcha en “steppage”
- Alteraciones distales de las sensibilidades
- Ataxia periférica
- Temblor intencional
- Sordera

TABLA II

CLASIFICACIÓN DE LAS NHSMS (SEGÚN DICK 1975)

A)- Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras

NHSM tipo I, forma hipertrófica de la Enfermedad de Charcot

- Herencia autosómica dominante
- VC enlentecidas < al 60% de los valores normales
- Nervios hipertróficos, presencia de bulbos de cebolla e imágenes de remielinización y desmielinización

NHSM tipo II, o forma neuronal de la enfermedad de Charcot

- Herencia autosómica dominante
- VC normales o discretamente enlentecidas
- Afectación de carácter axonal

NHSM tipo III, o enfermedad de Dèjerine-Sottas

- Herencia autosómica recesiva
- V C sumamente lentas
- Neuropatía hipertrófica con bulbos de cebolla

NHSM tipo IV asociada a la enfermedad de Refsum

NHSM tipo V más paraparesia espástica.

NHSM tipo VI con atrofia óptica

NHSM tipo VII con retinitis pigmentaria

B)- Neuropatías hereditarias sensitivas,(NHS)

NHS tipo I, o acropatia úlcero mutilante
- Herencia dominante

HSN tipo II, (HSN II) o neuropatía sensitiva congénita
- Herencia autosómica recesiva

NHS tipo III, o Síndrome de Riley-Day
- Herencia autosómica recesiva

NHS tipo IV o insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis

Neuropatías Hereditarias Sensitivas y Motoras (NHSM), que sin lugar a dudas ha servido de base para ser complementada por la genética actual. El epónimo "Charcot-Maríe-Tooth", (CMT) es sinónimo de NHMS y en la actualidad usado indistintamente. La tabla II, esquematiza la clasificación de Dick (1975), destacando los hallazgos electrofisiológicos, patológicos y tipo de herencia.

Con las bases expuestas hasta aquí y orientado el paciente clínicamente dentro de los "síndromes de atrofia peroneal", se procederá a la práctica de una exploración neurográfica y electromiográfica, la cual permitirá, junto con el tipo de herencia, (la exploración clínica y en ocasiones

ectromioneurográfica de los padres es obligada), su inclusión en uno de los grupos de NHSM, procediéndose posteriormente a la identificación del gen según los cuadros clínicos descritos a continuación.

Obsérvese que en la clasificación se usan los diversos epónimos utilizados hasta ahora, en relación con el tipo de herencia y características patológicas de la neuropatía.

1).CMT:DESMIELINIZANTE

A-Dominante

A1-CMT tipo 1 A, (NHSM tipo I):

Gen PMP-22, con función de compactar la mielina, 17p11[5]

Genotipos:

- Duplicación (3 copias)
- Mutación puntual, generalmemte formas clínicas más graves.

Con duplicación:

Producidas por una traslocación de una región homóloga del cromosa 17, generalmente de origen paterno 89%

Fenotipo:

Clásico, inicio de la debilidad distal en las EEII y extensión posterior a las superiores. Expresividad variable. Arreflexia osteotendinosa. Se buscará siempre la afectación ya sea clínica o electromiográfica de alguno de los progenitores.

Patología: Desmielizante, nervios hipertróficos y bulbos de cebolla.

* Las mutaciones puntuales acostumbran a producir cuadros más graves que la forma clásica descrita, englobándolos dentro del Síndrome de Dèjerine-Sottas.

A2-CMT tipo I B, (NHMS tipo I)

Genotipo:

- Herencia dominante. Localización genómica 1q22[6]
- Afectación de la proteína Po
- Generalmente mutaciones

Fenotipo:

- Cuadros clínicos típicos de CMT
- Ocasionalmente formas severas, (Síndrome de Dèjerine-Sottas)

Patología:

Desmielinizante con bulbos de cebolla.

- Obsérvese que tanto las formas CMT tipo IA, como el CMT tipo IB estarían englobas dentro de las HMSN tipo I de la antigua clasificación de Dick y Lambert.

A3 – CMT C

Este grupo engloba formas con sintomatología clínica parecida a las formas de CMT 1 A/1 B, pero sin mutación desconocida, como la forma recientemente descrita causada por una mutación puntual en el gen "Early Growth Response" (EGR) [17]

B-Recesivas

1- SINDROME DE DÈJERINE SOTTAS

Como se verá, el síndrome incluye también formas dominantes, pero por motivos de unificación se tratan juntamente dentro de las neuropatías desmielinizantes.

Dentro de este Síndrome se englobarían formas clínicas graves, con gran enlentecimiento de la V.C, inferior a 10 m/s, cuyo origen suele ser heterogeneo. Algunas de las formas recesivas entrarían dentro de la forma tipo III de Dick y Lambert.

Se han descrito los siguientes cuadros clínicos:

1. Formas congénitas amielínicas o hipomielínicas, con fenotipo "Floppy infant".
2. Pacientes con mutaciones PMP22
3. Heterocigotos para la mutación Po
4. Momocigosis para la mutación Po
5. Homo o heterocigosis para EGR2 o gen Krox2
6. Homocigosis para la duplicación PMP22
7. Mutaciones y delecciones para PMP22
8. Formas menos severas debido a estados heterocigotos para diferentes genes, incluidos dentro de las NHSM tipo III

2- CMT 4A

– Ligado a la región 8q13-q21.1

3-CMT 2B

– Conocido también como neuropatía por excesiva mielina o " Outfolding myelin" ligado a 11q23[13].

4-CMT 4C

– Ligado a la región 5q23-q33

5-CMT 4D (HMSN Lom) [14]

– Mutación fundacional en raza gitana
– Carácter predominantemente desmielinizante
– Con la edad se acompaña de sordera neurosensorial

C). Neuropatía Hereditaria Sensible a la Presión (NHSP).

Aunque el cuadro clínico es totalmente distinto de las formas de CMT 1 A se trata aquí por su relación genética[8] con aquellas. Se caracteriza por :

– Herencia Dominante
– Genotipo: Delección PMP-22, producto homólogo de la duplicación PMP-22 (CMT tipo I).
– Penetrancia variable, 37% de los pacientes no presentan historia familiar ni delección, los casos esporádicos suelen presentar delecciones de origen paterno.

Fenotipo:

Episodios de parálisis tronculares indoloras, en relación con fenómenos compresivos sobre los puntos nerviosos anatómicamente más sensibles.

Patología:

Engrosamiento focal de la mielina y pliegues de la misma. Presencia de desmielinización segmentaria, (tomáculos).

D)- Ligadas al cromosoma X

Déficit de Conexina 32[9,10,11,12] (Con velocidades de conducción intermedia).

Las conexinas son formaciones proteicas examéricas de determinadas membranas que agrupándose en forma de agregados son constituyentes de los canales "Gap Junction", interviniendo así en el transporte de pequeñas moléculas.

Genotipo: Dominante de expresividad variable. Localización genómica en Xq13.

– Generalmente mutaciones puntuales
– Déficit proteico: Conexina 32 (GJB1)

Fenotipo:

– Tres fenotipos de afectación, leve, moderada y severa.
– V de C de gran interés en la orientación de cuadro clínico, ya que presentan valores de conducción interme-

dios, con gran variabilidad intrafamiliar. Generalmente los varones más afectados que las hembras, pudiendo éstas ser asintomáticas toda la vida, de ahí la importancia de su inclusión en el estudio.

– Puede acompañar sordera y alteración de la conducción central en tronco con anormalidad en los potenciales evocados.

Patología:

Vaina de mielina de poco grosor. Escasos bulbos de cebolla con "Cluster" de regeneración

* Nótese que esta forma clínica de neuropatía no figura dentro de la clasificación de Dick&Lambert, en cambio ja fue objetivada ya por Davis-Bradley-Madrid en 1978[12] al encontrar pacientes con un cuadro clínico semejante a la forma tipo I de NHSM pero con V.C intermedias.

2- CMT: Axonal (HMSN Tipo II)

A)- Formas dominantes:

– CMT 2A, ligado a 1p36
– CMT 2B, con ligamiento en 3q
– CMT 2C, no identificada todavía región de ligamiento
– CMT 2D, 7p14

B)-Formas recesivas:

– CMT2 (Ouvrier) [15]
  – Formas clínicas graves de inicio en la primera década.
  – carácter axonal con grandes atrofias conduciendo a la invalidez.
– CMT2 (Marroquí)[16]
  – Ligada a la región 1q21
  – De inicio en la 2º década

Del resto de tipos, decir sólo que la forma tipo IV de Dick ha sido anulada por prestar confusión con el tipo CMT 4. En la clasificación actual la NHSM tipo V,VI y VII conservan la nomenclatura y significación de la clasificación de Dick. Por su escasa frecuencia las neuropatías sensitivas no serán abordadas.

Existen otros cuadros clínicos genéticamente determinados que también asocian neuropatía aunque con la alteración de otros órganos y sistemas, generalmente con afectación del sistema nervioso central y defecto metabólico conocido. En general constituyen un conjunto heterogéneo de procesos. Su sospecha y orientación clínica vendrá determinada por los diferentes síntomas que presentan. Nos limitaremos, por su mayor frecuencia, sólo a mencionar las entidades con carácter desmielinizante y herencia recesivo.

1. NHSM con afectación del sistema nervioso central, (grupo heterogéneo)
2. Síndrome de las Glicoproteínas deficiente en Carbohidratos, (1 a): 16p13[17]
3. Neuropatía Congénita por hipomielinización : Po
4. Síndrome de Cockaine:5
5. Lipogranulomatosis de Farber.
6. Enfermedad de Krabbe:14q31
7. Leucodistrofia metacromática:22q13
8. Enfermedad de Refsum

Tratamiento:

La mayoría de NHSM carecen de tratamiento específico, a pesar de todo existen importantes medidas terapéuticas que deben aplicarse. En general abogamos por el tratamiento conservador con la práctica

de fisioterapia así como el uso de férulas antiequino para evitar el steppage. Las intervenciones sobre tendones y partes blandas podrán aplicarse de convenir a muy pronta edad, postponiendo las correcciones quirúrgicas sobre huesos para cuando se haya finalizado el crecimiento.

Se ha pretendido establecer una pauta diagnóstica de las (HMSN), basándonos en las correlaciones existentes entre las clasificaciones sindrómicas usadas hasta hace poco con la genética más actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ouvrier, RA, McLeod JG, Pollard JD (1999), in Peripheral Neuropathy in Childhood. (1999) Mac Keith Press

2. Dick, PJ, y Lambert, EH (1968) " Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases with Peroneal Muscular Atrophy. I. Neurologic, Genetic, and Electrophysiologic Findings in various neuronal degenerations". Arch. Neurol., 18: 603-618.

3. Dick, PJ, y Lambert, EH (1975). "Lower Motor and Primary Sensory Neuronal Diseases with Peroneal Muscular Atrophy. II. Neurologic, Genetic, and Electrophysiologic Findings in various neuronal degenerations ". Arch. Neurol., 18: 619-625.

4. Dick, PJ (1975) "Inherited Neuronal degeneration and Atrophy Affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons". En Dick, PJ; Thomas, PK, y Lambert, EH, eds. Peripheral neuropathy Philadephia WB Saunders, 825-867.

5. Vance JM, Nicholson GA, Yamaoka LH, et al. (1998) Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to chromosome 17. Exp Neul 104:1869.

6. Bird TD, Ott J, Giblett ER (1982) Evidence for linkage of Charcot-Mari-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome I. Am J Hum Genet 34:388-394.

7. Warner LE, Roa BB, Lupski JR (1995). Settling the myelin protein zero question in CMT 1B. Nature Genet 11:119-120.

8. Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherryson AK, et al. (1994) A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Nature Genet 6:263-266.

9. Nicholson and Nash J (1993) Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth families. Neurology 43:25-58-64.

10. Fischbeck KH, Ar-Rushdi HN, Pericek-Vance MA, et al. (1986) X-linked neuropathy:gene location with DNA probes. Ann Neurol 20:527-532.

11. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, et al. (1993) Connexin mutation in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Science 262:2039-2042.

12. Davis DB, Bradley WG, Madrid R,.(1978). The peroneal muscular atrophy sindrome. Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biospy studies.J.Genet Hum 26:311-349.

13. Vallat JM, Gil R, Leboutet MJ, et al.(1987 a) Congenital hypo-and hypermyelination neuropathy. Two cases. Acta Neuropathol 74:197-201.

14. Kalydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, et al. (1996) Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. Nature Genet 14:214-217.

15. Ouvrier RA, McLeod JG, Morgan GJ, et al. (1981) Hereditary motor and sensory neuropathy of neuronal type with onset in early childhood. J Neurol Sci 51:181-197).

16. Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, et al. (1993 b) Localization of a gene (CMT 2 A) for autosomal dominant disease type2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. Genomics 17:370-375.

17. Warner L.E, Mancias P, Butller I.J, McDonals C.M, Keppen L.L, Koob K.G, Lupski J.R. Mutations in the early growth response 2 (EGR) gene are associated with hereditary mielipathies. Nature Genetics 1998; 18:382-384.