



# **Ponencia sobre polineuropatías**

Directores:

José Berciano

Andrés Fernández-Barreiro

XIII Congreso Nacional  
de Neurología

Murcia, 2005





# **Ponencia sobre polineuropatías**

Directores:

José Berciano y Andrés Fernández-Barreiro

XIII Congreso Nacional  
de Neurología

Murcia, 2005

© Copyright, 2005 Sociedad Española de Neurología  
Via Laietana, 57. 08003 Barcelona  
[www.sen.es](http://www.sen.es)

ISBN: 84-85424-58-1  
Depósito legal: B-25232-05  
Printed in EU by I.G. Galileo, S.A.

Realización editorial: Viguera Editores, S.L.  
[www.viguera.com](http://www.viguera.com)

Reservado todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni por cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización por escrito del titular del Copyright.

## INDICE

1. Neuropatías dis inmunes crónicas I. Illa, R. Rojas-García, E. Gallardo	5
2. Síndrome de Guillain-Barré J. Berciano	21
3. Polineuropatía de la porfiria aguda intermitente en la región de Murcia A. Fernández Barreiro	49
4. Formas desmielinizantes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth O. Combarros	67
5. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 T. Sevilla, J.J. Vílchez	79
6. Hereditary sensory neuropathy: a short review G.A. Nicholson	101



# Neuropatías disímunes crónicas

I. Illa, R. Rojas-García, E. Gallardo

Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona y Laboratorio de Neurología Experimental del Institut de Recerca de HSCSP. Barcelona, España.

## Resumen

Las neuropatías disímunes crónicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas del nervio periférico, tanto clínicamente como en su fisiopatogenia.

Desde un punto de vista clínico es probablemente útil sistematizarlas con respecto a la afección funcional (motora, sensitiva, autonómica) y distribución del déficit (simétrico/asimétrico, proximal/distal), sumando a ello las estructuras diana implicadas (mielina/axón/cuerpo celular) que vienen definidas por el patrón electrofisiológico.

La etiología es desconocida aunque los datos experimentales, con anticuerpos humanos y/o con modelos animales, sugieren una patogenia disímune frente a diferentes antígenos del nervio periférico, con implicación tanto de la inmunidad humoral como celular. Algunos de esos anticuerpos incluyen reactividad frente a la proteína P0, la proteína asociada a la mielina (MAG) o frente a distintas especificidades de gangliósidos. Su patrón de reactividad se puede utilizar como una

Correspondencia: Dra. Isabel Illa Sendra

Servicio de Neurología. Hospital de la Sta Creu i St Pau. Avda. Pare Claret, 167. 08025 Barcelona. Tel. 932 919 049. Fax. 932 919 275. E-mail: iilla@hsp.santpau.es

característica adicional para la definición de las diferentes neuropatías y en este sentido se han establecido algunas correlaciones clínico-inmunológicas precisas.

A pesar de su baja incidencia, la posibilidad de una respuesta favorable a tratamientos específicos les confiere una especial importancia. A ello debe sumarse que es imprescindible un buen conocimiento de los diferentes cuadros clínicos y una precisa caracterización de los mismos que permita establecer una opción terapéutica adecuada ya que ésta puede ser muy heterogénea según la neuropatía que se trate. Descubrir nuevas especificidades antigénicas y efectuar una buena correlación clínico- inmunológica son pues elementos primordiales para llevar a cabo terapias eficaces a los pacientes con neuropatías disímunes crónicas.

Palabras clave: neuropatías disímunes, neuropatía crónica desmielinizante (CIDP), neuropatía motora multifocal (NMM), autoanticuerpos, paraproteinemia, anticuerpos anti-MAG.

## **Abstract**

Chronic dysimmune neuropathies are an heterogeneous group of acquired diseases of the peripheral nerve, both clinically and physiopathologically.

Clinically, these disorders have been classified in terms of functional impairment (motor, sensory, autonomous) and distribution of weakness (symmetric/ asymmetric, proximal/distal), together with the target structures involved (myelin/ axon/ cell body) which are defined by the electrophysiological pattern.

The etiology is unknown although experimental data, using human sera and/or animal models, suggest a dysimmune pathology against different antigens of the peripheral nervous system in which both humoral and cellular immunity are involved. Some of these antibodies include reactivities to P0 protein, myelin associated glycoprotein (MAG) or different ganglioside specificities. The pattern of reactivity can be considered as an additional feature to define the different neuropathies and consequently, several precise clinico-immunologic correlations have been established.

Despite their low incidence, the potential good response to specific therapies lend them and special interest. Furthermore, a good knowledge of the different clinical features and their precise characterization are mandatory to warrant an appropriate therapeutical choice, since it can be very heterogeneous depending on the specific neuropathy. The discovery of new antigenic specificities and performing accurate clinico-immunologic correlations are essential elements to start effective therapies in patients with chronic dysimmune neuropathies.

Key words: dysimmune neuropathies, chronic inflammatory demyelinating polineuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy (NMM), paraproteinemia, anti-MAG antibodies.



## Introducción

La observación clínica, las características electrofisiológicas, la correlación entre determinadas características clínicas y autoantígenos específicos, los estudios *in vitro* y la investigación con modelos animales nos han permitido, en los últimos años, un avance muy considerable en el conocimiento de las neuropatías inmunomediadas y sus mecanismos patogénicos. Probablemente, el área de mayor progreso se ha establecido con el reconocimiento de los anticuerpos antiglicolípidos. La primera correlación clinico-inmunológica se describió entre la MAG (glucoproteína asociada a la mielina) y una forma de neuropatía crónica, desmielinizante, adquirida y asociada a paraproteinemia. A esta primera observación siguieron otras muchas que permitieron establecer la relación entre diferentes anticuerpos y formas clínicas de neuropatía diversas (ej., anticuerpos anti GQ1b y síndrome de Miller Fisher o anticuerpos anti GM1 y síndromes motores crónicos). Su estudio nos han permitido conocer con mayor profundidad los mecanismos implicados en las distintas neuropatías disímunes.<sup>1,2</sup>

Reconocer estas neuropatías es muy importante, en clínica, puesto que con frecuencia responden de manera favorable a tratamientos inmunomoduladores, y precisamente porque la repercusión en el manejo clínico de los pacientes es diferente según el tipo del que se trate, se deben diagnosticar adecuadamente estas neuropatías que, básicamente, se dividen en tres grupos: 1) CIDP o polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, 2) Formas sensitivas o motoras puras tipo la neuropatía atáxica y la NMM o neuropatía motora multifocal y 3) PDN o neuropatías asociadas a paraproteinemia.

## CIDP, Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica

La polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP del inglés *chronic inflammatory demyelinating neuropathy*) se caracteriza por la presencia de

debilidad muscular relativamente simétrica tanto proximal como distal acompañada generalmente de afección sensitiva en forma de hipoestesia o parestesias. Los estudios electrofisiológicos confirmarán la presencia de un proceso desmielinizante multifocal (presencia de bloqueos de la conducción, enlentecimiento de las velocidades de conducción, aumento de los tiempos de latencia distal y alteraciones de las ondas F), implicando tanto a fibras motoras como sensitivas. La enfermedad es bien lentamente progresiva o sigue un curso remitente-recidivante.

### **Inmunidad celular**

Diversos estudios indican que en la CIDP están implicados tanto mecanismos de inmunidad celular como humoral. Los marcadores inmunopatológicos de esta patología son la presencia de linfocitos T sensibilizados, la invasión de la mielina por macrófagos, la activación de complemento y la presencia de autoanticuerpos<sup>3-5</sup>

La inmunidad celular se ha demostrado en diferentes estudios, algunos de los cuales implican analíticas en sangre y otras en el nervio periférico. En los nervios se ha demostrado por ejemplo un incremento en la transcripción de factores implicados en el proceso inflamatorio como por ejemplo el factor NF-kB de los macrófagos.<sup>6</sup> o de moléculas presentadoras de antígeno y de moléculas coestimuladoras en células T<sup>7</sup>. Se han detectado además incrementos significativos de señales de diferenciación y proliferación celular (TNF- $\alpha$ , IFN-g or IL-2)<sup>8</sup>. Por último, otras citocinas (antiinflamatorias), así como factores implicados en la regeneración nerviosa (IL-4, IL-10) (NGF, GDNF or LIF) también se hallan incrementados en los nervios de pacientes con CIDP<sup>9</sup>.

Diversos estudios séricos apoyan asimismo el papel de la inmunidad celular en estas neuropatías. Así, se han encontrado niveles elevados de citocinas proinflamatorias (IL-2, TNF- $\alpha$ ,...) y su correlación con el grado de actividad de la enfermedad<sup>10, 11</sup>. Otras moléculas implicadas en el proceso inflamatorio tipo quemoquinas o metaloproteinasas también se han hallado incrementadas<sup>12, 13</sup>.

### **Inmunidad humoral**

Existen muchas evidencias que indican que los autoanticuerpos juegan un papel

importante en la patogenia de la CIDP (mejoría de los enfermos tras la plasmáferesis, depósitos de complemento en la biopsia de nervio, transferencia de la patología a los animales experimentales,...) <sup>14-16</sup> y es asimismo probable que existan una serie de anticuerpos diferentes que estén involucrados en esta patología. De hecho, se han descrito dos categorías distintas de anticuerpos. Unos, dirigidos a proteínas, los otros dirigidos a glucolípidos.

### **Anticuerpos frente a proteínas**

En cuanto a las proteínas, se ha definido como antígeno: 1) la proteína P0 de la mielina. En un estudio reciente, se encontraron anticuerpos anti-P0 en un 35% de pacientes con CIDP y lo que probablemente es más importante se demostró, mediante transferencia pasiva, que estos anticuerpos reproducen los hallazgos neuropatológicos y los bloqueos de la conducción neurofisiológicos en el ratón. <sup>17</sup> 2) anticuerpos frente a la proteína PMP22 en un porcentaje de alrededor del 30% de pacientes <sup>18, 19</sup>. Por último, también se describieron anticuerpos frente a la proteína conexina-32 en un escaso número de enfermos con CIDP <sup>20</sup>.

### **Anticuerpos antigangliosidos.**

En cuanto a los anticuerpos antigangliósido se han observado tanto GM1 como otras especificidades antigénicas, pero siempre en subgrupos muy pequeños de pacientes y sin ninguna característica clínica que los diferencie <sup>2, 21</sup>.

## **Formas sensitivas o motoras “puras”**

### **Neuropatía atáxica crónica**

La Neuropatía Atáxica Crónica se caracteriza por la alteración de la sensibilidad profunda, propioceptiva y vibratoria, de instauración lentamente progresiva. En la exploración neurológica destaca la presencia de ataxia de la marcha, movimientos pseudoatetósicos y arreflexia. El déficit de sensibilidad profunda es desproporcionado

con respecto al resto de modalidades sensitivas. A diferencia de la ataxia cerebelosa no se observa ataxia de tronco ni disartria. No se aprecia déficit motor en estos pacientes.

De hecho, se postula que la lesión podría localizarse en el ganglio raquídeo posterior provocando la pérdida de las neuronas ganglionares lo que conllevaría la degeneración axonal de las fibras sensitivas gruesas. Los estudios electromiográficos confirman la ausencia de potenciales evocados sensitivos, compatible con una ganglionopatía, en presencia de normalidad de los estudios de conducción motora.

Se han descrito anticuerpos que reaccionaban frente a gangliósido GD1b o aquellos que contenían específicamente grupos disialosil. De hecho, la inmunización de conejos con GD1b provocó la aparición de ataxia con arreflexia y fuerza muscular normal. Las neuronas del ganglio raquídeo posterior de los conejos inmunizados expresaban GD1b y se encontraban lesionadas de forma selectiva. A pesar de estos datos que sugieren un mecanismo inmunopatogénico no ha sido reportada la respuesta favorable a ningún tratamiento inmunomodulador en estos pacientes, probablemente como consecuencia de la irreversibilidad de la pérdida neuronal <sup>2, 22</sup>.

### **Neuropatía motora multifocal**

En 1988 Pestronk y colaboradores describieron dos pacientes que presentaban títulos altos de anticuerpos anti-GM1 de la clase IgM en el suero <sup>23</sup>. Estos casos presentaban una neuropatía motora con evidencia de bloqueos motores de la conducción con normalidad de las conducciones sensitivas en los mismos segmentos. Los pacientes mejoraron tras tratamiento inmunosupresor. La presencia de anticuerpos antigangliósido junto con la respuesta al tratamiento sugería una patogenia inmunomediada.

Publicaciones y posteriores estudios han permitido definir la neuropatía motora multifocal (NMM) como una entidad estereotipada, de presentación esporádica, que se inicia en la edad adulta, siendo algo más frecuente en hombres. Clínicamente se caracteriza por la presencia de debilidad muscular asimétrica, predominantemente distal, de inicio generalmente en extremidades superiores y lentamente progresiva. La debilidad se acompaña de un grado variable de atrofia pudiendo en determinados casos, con la evolución, llegar a ser simétricas y

generalizadas. La presencia de debilidad limitada a las extremidades inferiores debe hacer dudar del diagnóstico de NMM. Algunos pacientes pueden referir manifestaciones sensitivas pero los signos sensitivos se encuentran con frecuencia ausentes o son clínicamente irrelevantes <sup>24-26</sup>.

El hallazgo característico en la NMM es la presencia de bloqueos selectivos de la conducción motora fuera de los lugares comunes de atrapamiento, con normalidad de los estudios de conducción sensitiva, en el mismo segmento. Los bloqueos de conducción se definen como la reducción, variable según los diferentes autores, del 15-50% de la amplitud del potencial de acción motor proximal comparado con el distal, sin un aumento de la duración > 10% de manera proporcional, debiendo diferenciarse de la dispersión temporal <sup>27, 28</sup>.

Aunque se trata de una entidad infrecuente su reconocimiento es de gran importancia puesto que se trata de una neuropatía de probable patogenia autoinmune y en la que cabe esperar una respuesta favorable al tratamiento en un alto porcentaje de casos, a diferencia de entidades fenotípicamente similares como la esclerosis lateral amiotrófica con un pronóstico infausto.

### **Inmunidad humoral**

La neuropatía motora multifocal se asoció desde el inicio de su descripción a anticuerpos anti gangliósido GM1, de la clase IgM en un porcentaje que oscila entre el 40 –50% de los enfermos <sup>29, 30</sup>. Algunos estudios neuropatológicos y la respuesta a los fármacos inmunomodulares son los factores que de forma más clara indican el carácter inmunomediado de esta enfermedad <sup>26, 31-34</sup>.

Los anticuerpos antigangliósido se han descrito con especificidades diversas que incluyen : a) monoespecífica para GM1, b) reactividad frente a GM1 y GM2 (via azúcares sialinizados internos) c) GalGalNAc. Y d) GD1a. <sup>2, 29</sup> Dada la frecuencia de su detección no son considerados un hallazgo esencial para el diagnóstico aunque la especificidad se considera muy elevada por lo que su estudio es de gran utilidad para confirmar el diagnóstico. Generalmente suponen un dato sugestivo de respuesta favorable al tratamiento inmunomodulador <sup>30</sup>.

## **Neuropatía asociada a paraproteinemia**

Las neuropatías asociadas a paraproteína son un grupo amplio y heterogéneo de patologías y por lo tanto muy difíciles de clasificar. La neuropatía suele ser desmielinizante, aunque hay formas mixtas y formas puramente axonales. La gammapatía monoclonal a su vez puede ser de tipo IgM, IgG, or IgA y ser debida a una enfermedad linfoproliferativa o ser de origen no determinado (MGUS) <sup>35-37</sup>.

De todos los fenotipos posibles, la neuropatía desmielinizante adquirida distal y simétrica (DADS) asociada a la paraproteína de la clase IgM con reactividad anti MAG es la más frecuente <sup>38-41</sup>. Los clínicos deben pues diagnosticar a estos pacientes en base a: 1) el tipo de neuropatía (distal, proximal, predominio sensitivo, etc..) la caracterización electrofisiológica (desmielinizante, axonal,..) y 2) si la paraproteinemia está o no asociada a patología linfoproliferativa y si esta paraproteína tiene o no tiene actividad de anticuerpo frente a componentes del nervio periférico (MAG, gangliósidos,..).

### **Tipo de neuropatía**

#### **Neuropatía Distal Adquirida Desmielinizante y Simétrica (DADS)**

Es la forma más frecuente de neuropatía asociada a paraproteína y es clínicamente muy característica. Es una patología crónica, lentamente progresiva, de predominio distal y sensitivo, siendo el déficit motor menos relevante. Se asocia a temblor muy frecuentemente <sup>35, 40, 42</sup>. Este fenotipo se asocia a IgM con actividad anti-MAG, hasta en un 50% de los pacientes <sup>43</sup>.

#### **Otros tipos de neuropatía, menos frecuentes**

- Tipo CIDP. Se trata de un fenotipo muy parecido a la previamente descrita CIDP pero con la presencia de una banda monoclonal.
- Neuropatía sensitiva. Al igual que con las formas no ligadas a banda monoclonal, existe un tipo de neuropatía con déficit sensitivo exclusivo y ataxia prominente.
- Neuropatía axonal con paraproteinemia. Se ha descrito asociada a MGUS,

Tabla.

### Especificidades reportadas en neuropatías crónicas

Clínica	Autoanticuerpos	Porcentaje
CIDP	Proteínas: P0, PMP22	35%
	Gangliósidos GM1, otros	
NMM	GM1 IgM	30-60%
Neuropatía atáxica	Disialosil	20%
DADS	MAG	50%

crioglobulinemia y amiloidosis, pero la relación causal no se ha establecido plenamente.

- Neuropatía asociada a mieloma osteoesclerótico, generalmente desmielinizante<sup>44</sup>.
- POEMS: Neuropatía desmielinizante y axonal, asociada entre otros a endocrinopatías<sup>45</sup>.

### Identificación de la paraproteína

La paraproteína se debe demostrar en sangre mediante estudios convencionales, pero si la clínica del paciente lo sugiere, se deben emplear métodos más sensibles de detección como la inmunofijación u otros<sup>46,47</sup>.

La paraproteína IgM se asocia predominantemente a MAG o antigangliósidos mientras que en las paraproteinemias IgG o IgA la asociación a anticuerpos antineuronales es más infrecuente.

El estudio de la paraproteinemia debe por supuesto incluir un *screening* de malignidad (seriadas óseas, examen de médula ósea, marcadores específicos de Waldstrom, ...)

Reactividad de la paraproteína a antígenos de nervio periférico: anti MAG mediante ELISA y/o Western blot. Examen inmunohistoquímico de nervio periférico<sup>48</sup>.

### **Anti-gangliósidos**

Estos anticuerpos se han descrito sobre todo en relación a la forma atáxica de esta neuropatía. Las principales asociaciones se han establecido, en gammapatía monoclonal IgM, con el gangliósido GD1b y con gangliósidos que contienen grupos disialosil. De hecho, el subgrupo de pacientes con paraproteína IgM y un patrón de autoanticuerpos con reactividad ante el epítipo disialosil constituyen una entidad homogénea y bien definida.

### **Otros estudios**

La biopsia de nervio puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial con amiloidosis, especialmente cuando la paraproteinemia es IgG o IgA. La biopsia puede mostrar el depósito de amiloide, vasculitis (por crioglobulinemia) o infiltración linfoproliferativa.

El depósito de Inmunoglobulinas puede detectarse mediante inmunohistoquímica y en los pacientes con anticuerpos anti MAG se puede objetivar mediante microscopía electrónica la presencia de ensanchamiento de las líneas interperiódicas de las vainas de mielina que no debe confundirse con la falta de compactación de la mielina de la que se puede observar en la neuropatía hereditaria o en el POEMS.

Si se detecta crioglobulinemia debe estudiarse una posible infección por hepatitis C.

En el s. de POEMS se debe ampliar el examen a estudios endocrinológicos, búsqueda de organomegalias o biopsia cutánea entre otros.

## **Conclusiones**

La purificación de nuevos antígenos del sistema nervioso han permitido demostrar anticuerpos frente a ellos en el suero de pacientes con neuropatías disímunes crónicas (anti-PO, anti-disialosil,..). Estos nuevos antígenos junto a los ya conocidos han podido correlacionarse con síndromes clínicos determinados. Sin embargo el número de pacientes con estas especificidades no sobrepasa el 50% en ningún caso,

por lo que ese campo de investigación sigue abierto tanto para la descripción de nuevos antígenos como para el desarrollo de modelos experimentales que permitan conocer los mecanismos patogénicos íntimos y aplicar finalmente terapias altamente específicas.

## Bibliografía

1. Quarles RH and Weiss MD. Autoantibodies associated with peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22:800-22.
2. Willison HJ and Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; 125:2591-625.
3. Gold R, Dalakas MC and Toyka KV. Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurol* 2003; 2:22-32.
4. Pollard JD. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:279-83.
5. Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, Hemmer B, Willison HJ and Hartung HP. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; 30:131-56.
6. Andorfer B, Kieseier BC, Mathey E, Armati P, Pollard J, Oka N, et al. Expression and distribution of transcription factor NF-kappaB and inhibitor IkappaB in the inflamed peripheral nervous system. *J Neuroimmunol* 2001; 116:226-32.
7. Van Rhijn I, Van den Berg LH, Bosboom WM, Otten HG and Logtenberg T. Expression of accessory molecules for T-cell activation in peripheral nerve of patients with CIDP and vasculitic neuropathy. *Brain* 2000; 123 (Pt 10):2020-9.
8. Mathey EK, Pollard JD and Armati PJ. TNF alpha, IFN gamma and IL-2 mRNA expression in CIDP sural nerve biopsies. *J Neurol Sci* 1999; 163:47-52.
9. Yamamoto M, Ito Y, Mitsuma N, Li M, Hattori N and Sobue G. Parallel expression of neurotrophic factors and their receptors in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 25:601-4.
10. Hartung HP. Pathogenesis of inflammatory demyelination: implications for therapy. *Curr Opin Neurol* 1995; 8:191-9.
11. Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Kawaguchi N, Yoshiyama Y and Hattori T. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2001; 56:666-9.
12. Kieseier BC, Clements JM, Pischel HB, Wells GM, Miller K, Gearing AJ, et al. Matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-7 are expressed in experimental autoimmune neuritis and the Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1998; 43:427-34.
13. Kieseier BC, Tani M, Mahad D, Oka N, Ho T, Woodroffe N, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. *Brain* 2002; 125:823-34.

14. Dalakas MC and Engel WK. Immunoglobulin and complement deposits in nerves of patients with chronic relapsing polyneuropathy. *Arch Neurol* 1980; 37:637-40.
15. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Brill V, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119 (Pt 4):1055-66.
16. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S and Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Ann Neurol* 2000; 47:765-75.
17. Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP and Pollard JD. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50:286-92.
18. Gabriel CM, Gregson NA and Hughes RA. Anti-PMP22 antibodies in patients with inflammatory neuropathy. *J Neuroimmunol* 2000; 104:139-46.
19. Ritz MF, Lechner-Scott J, Scott RJ, Fuhr P, Malik N, Erne B, et al. Characterisation of autoantibodies to peripheral myelin protein 22 in patients with hereditary and acquired neuropathies. *J Neuroimmunol* 2000; 104:155-63.
20. Kwa MS, van Schaik IN, Brand A, Baas F and Vermeulen M. Investigation of serum response to PMP22, connexin 32 and P(0) in inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol* 2001; 116:220-5.
21. Melendez-Vasquez C, Redford J, Choudhary PP, Gray IA, Maitland P, Gregson NA, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1997; 73:124-34.
22. Serrano-Munuera C, Rojas-García R, Gallardo E, De Luna N, Buenaventura I, Ferrero M, et al. Antidysialosyl antibodies in chronic idiopathic ataxic neuropathy. *J Neurol* 2002; 249:1525-8.
23. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988; 24:73-8.
24. Azulay JP, Rihet P, Pouget J, Cador F, Blin O, Boucraut J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:391-4.
25. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:599-603.
26. Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P and Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001; 124:145-53.
27. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD and Campellone JV, Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003; 27:117-21.
28. Leger JM. [Multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocks: 18 years on.]. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160:889-98.
29. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol* 2001; 115:4-18.
30. Gallardo E, Rojas-García R, Belvis R, Serrano-Munuera C, Ortiz E, Ortiz N, et al. [Anti-ganglioside antibodies: when, which and for what]. *Neurologia* 2001; 16:293-7.
31. Oh SJ, Claussen GC, Odabasi Z and Palmer CP. Multifocal demyelinating motor neuropathy: pathologic evidence of 'inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy'. *Neurology* 1995; 45:1828-32.

32. Kaji R, Oka N, Tsuji T, Mezaki T, Nishio T, Akiguchi I, et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1993; 33:152-8.
33. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, Cornblath DR, Kuncl RW and Griffin JW. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1996; 39:319-25.
34. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:248-52.
35. Yeung KB, Thomas PK, King RH, Waddy H, Will RG, Hughes RA, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 1991; 238:383-91.
36. Latov N. Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Ann Neurol* 1995; 37 Suppl 1:S32-42.
37. Ropper AH and Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1601-7.
38. Maisonobe T, Chassande B, Verin M, Jouni M, Leger JM and Bouche P. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:36-42.
39. Simovic D, Gorson KC and Ropper AH. Comparison of IgM-MGUS and IgG-MGUS polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:194-200.
40. Capasso M, Torrieri F, Di Muzio A, De Angelis MV, Lugaresi A and Uncini A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clin Neurophysiol* 2002; 113:346-53.
41. Magy L, Chassande B, Maisonobe T, Bouche P, Vallat JM and Leger JM. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol* 2003; 10:677-85.
42. Chassande B, Leger JM, Younes-Chennoufi AB, Bengoufa D, Maisonobe T, Bouche P, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998; 21:55-62.
43. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, Amato AA and Barohn RJ. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000; 54:615-20.
44. Kelly JJ, Jr., Kyle RA, Miles JM and Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983; 33:202-10.
45. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K and Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2002; 26:189-93.
46. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:126-32.
47. Vrethem M, Cruz M, Wen-Xin H, Malm C, Holmgren H and Ernerudh J. Clinical, neurophysiological and immunological evidence of polyneuropathy in patients with monoclonal gammopathies. *J Neurol Sci* 1993; 114:193-9.
48. Van den Berg L, Hays AP, Nobile-Orazio E, Kinsella LJ, Manfredini E, Corbo M, et al. Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19:637-43.



# Síndrome de Guillain-Barré

J. Berciano

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Universidad de Cantabria. Santander.

## Resumen

En este trabajo revisamos la nosología del síndrome de Guillain-Barré (SGB). Clásicamente el SGB se consideraba una polirradiculoneuropatía desmielinizante e inflamatoria aguda, de curso monofásico y predominio motor, y pronóstico benigno en la mayoría de los casos. Su modelo animal es la neuritis alérgica experimental (NAE) inducida con diversos antígenos mielínicos. Este concepto ha variado con la descripción de un creciente número de síndromes de rápida evolución, que se dividen en cuatro grandes categorías: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), neuropatía axonal motora aguda (AMAN) o sensitivo motora aguda (AMSAN), y síndrome de Fisher. En dos tercios de los casos hay una infección prodrómica, que probablemente precipita una reacción autoinmune, con producción de anticuerpos frente al patógeno que son compartidos por la fibra nerviosa (mimetismo entre epitopos bacterianos y neurales); esta reacción inmune sólo es, sin embargo, constante para los anticuerpos anti-GQ1b en el síndrome de Fisher. Tanto en la NAE como en la AIDP puede haber degeneración axonal secundaria a la desmielinización inflamatoria, que se ha correlacionado con una elevación de la presión endoneural que condiciona una reducción crítica del flujo sanguíneo

Correspondencia: Prof. José Berciano

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. 39008 Santander. E-mail. jaberciano@humv.es

transperineural e isquemia endoneural. En AMAN y AMSAN el ataque inmune va dirigido contra epitopos del axolema nodal y paranodal. El diagnóstico de la enfermedad descansa en los datos clínicos, esencialmente complementados con la exploración neurofisiológica consecutiva. Revisamos el diagnóstico diferencial de los síndromes paralíticos agudos. Junto a las medidas de soporte, el tratamiento del SGB descansa en el uso de IGIV o de plasmaféresis, que en las formas graves del síndrome puede complementarse con pulsos de metilprednisolona.

Palabras clave: síndrome de Guillain-Barré; desmielinización; degeneración axonal

## **Abstract**

In this paper I review the nosology of Guillain-Barré syndrome (GBS). Classically GBS was considered as a demyelinating and inflammatory polyradiculoneuropathy, monophasic and predominantly motor, and with a benign clinical course in most cases. Its animal model is experimental allergic neuritis induced by myelin antigens. This concept has changed with the recognition of an increasing number of rapidly evolving polyneuropathic syndromes, which encompass four main categories: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), acute motor axonal neuropathy (AMAN), acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) and Fisher's syndrome. A prodromic infection occurs in two thirds of cases, which implies antibody production against pathogen epitopes also reacting against nerve epitopes (immune mimicry between bacterial and neural epitopes); however, this reaction is only constant for anti-GQ1b antibodies for Fisher's syndrome. Both in NAE and AIDP, there may be extensive axonal degeneration, which has been correlated with an increase of endoneurial fluid pressure in nerve trunks possessing epi-perineurium causing nerve ischemia and axonal damage. In AMAN/AMSAN the immune attack is directed against epitopes of the nodal and paranodal axolemma. Clinical diagnosis is based upon clinical data complemented with serial electrophysiological examination. I carry out a review of differential diagnosis of

acute paralytic syndromes. Together with support measures, treatment relies on intravenous immunoglobulin or plasmapheresis. Adding methylprednisolone to IVIg can be considered especially in severe GBS patients without (relative) contraindications for high-dose steroid treatment.

Key words: Guillain-Barré syndrome; demyelination; axonal degeneration.

## Introducción

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) agrupa un creciente número de síndromes polineuropáticos agudos, que pueden dividirse en cuatro grandes categorías clínicas: polineuropatía desmielinizante e inflamatoria aguda (AIDP en la abreviatura anglosajona a la que nos adherimos en este manuscrito), polineuropatía axonal motora aguda (AMAN), polineuropatía axonal motora y sensitiva aguda (AMSAN) y síndrome de Fisher. Frente a estas formas agudas existe una forma crónica, conocida como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Aquí sólo nos ocuparemos de las formas agudas.

## Epidemiología

La incidencia del SGB en su conjunto es de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes. En Cantabria la incidencia media, a lo largo de 14 años de estudio, fue de 0,95 (1). En nuestro estudio no observamos diferencias significativas por sexo o zona de residencia (rural *versus* urbana) ni agrupamientos estacionales. El síndrome afecta a todos los grupos de edad, con dos picos de mayor incidencia en la segunda y sexta décadas de la vida. El antecedente más relevante fue una infección respiratoria o gastroenteritis, que ocurrió en el 57% de los enfermos. Los patógenos que con mayor frecuencia causan estas infecciones son citomegalovirus y *C. Jejuni* (2-4). Nosotros no observamos casos asociados con vacunaciones ni con la administración de gangliósidos (1). En nuestra casuística el 89% de los casos pudieron ser catalogados como AIDP y el 11% restante como formas axonales (5,6%), síndrome de Fisher (2,8%) o SGB sensitivo (2,8%).

## Etiopatogenia

La causa del SGB es desconocida, si bien el síndrome es uno de los prototipos de

enfermedad postinfecciosa. El modelo animal del síndrome lo constituye la neuritis alérgica experimental (NAE). Las infecciones prodrómicas actúan desencadenando una cascada inmunológica que se resume en la figura 1. De gran interés ha sido el descubrimiento de anticuerpos antigangliósido en el suero de un cierto número de pacientes de SGB. Estos anticuerpos aparecen como una respuesta del huésped a los lipopolisacáridos de los patógenos responsables de la infección prodrómica (2, 3, 5-6). El mimetismo entre epitopos bacterianos y neurales sería el responsable del ataque autoinmune al sistema nervioso periférico (SNP). El nexo patogénico entre anticuerpos antigangliósido y SGB no está, sin embargo, completamente establecido, dado que la presencia de los anticuerpos es inconstante, y sólo una mínima parte de pacientes con infecciones específicas (p.ej., *C. jejuni*) experimentan SGB. Esto sugiere que para el desarrollo del SGB es preciso que la infección precipitante encuentre un terreno inmunológico predispuesto, como el de los sujetos con determinados haplotipos del sistema HLA o polimorfismos del receptor de los linfocitos T. Los alelos del sistema HLA de clase II (HLA-DRB1 y HLA-DQB1), sin embargo, no parecen ser factores de susceptibilidad del SGB (7). Sea como fuere, se ha establecido una firme asociación entre síndrome de Fisher y anticuerpos GQ1b, y en menor grado entre AMAN y anticuerpos GM1 y GD1a (6, 8).

## Anatomía patológica

La AIDP se caracteriza por una desmielinización inflamatoria distribuida al azar, aunque predomina en las raíces raquídeas y sobre todo en las motoras (Fig 2 y 3A,B). La razón del predominio lesional radicular hay que buscarla en la ausencia de barrera endoneuro-perineural a este nivel y en la variabilidad bioquímica de la mielina (p.ej., las raíces motoras contienen más proteína  $P_2$  de la mielina que ninguna otra parte del SNP). El infiltrado inflamatorio es de predominio linfocitario en unos enfermos y macrofágico en otros (Fig 4); en el primer caso se ha sugerido que los linfocitos T son los responsables fundamentales de la respuesta

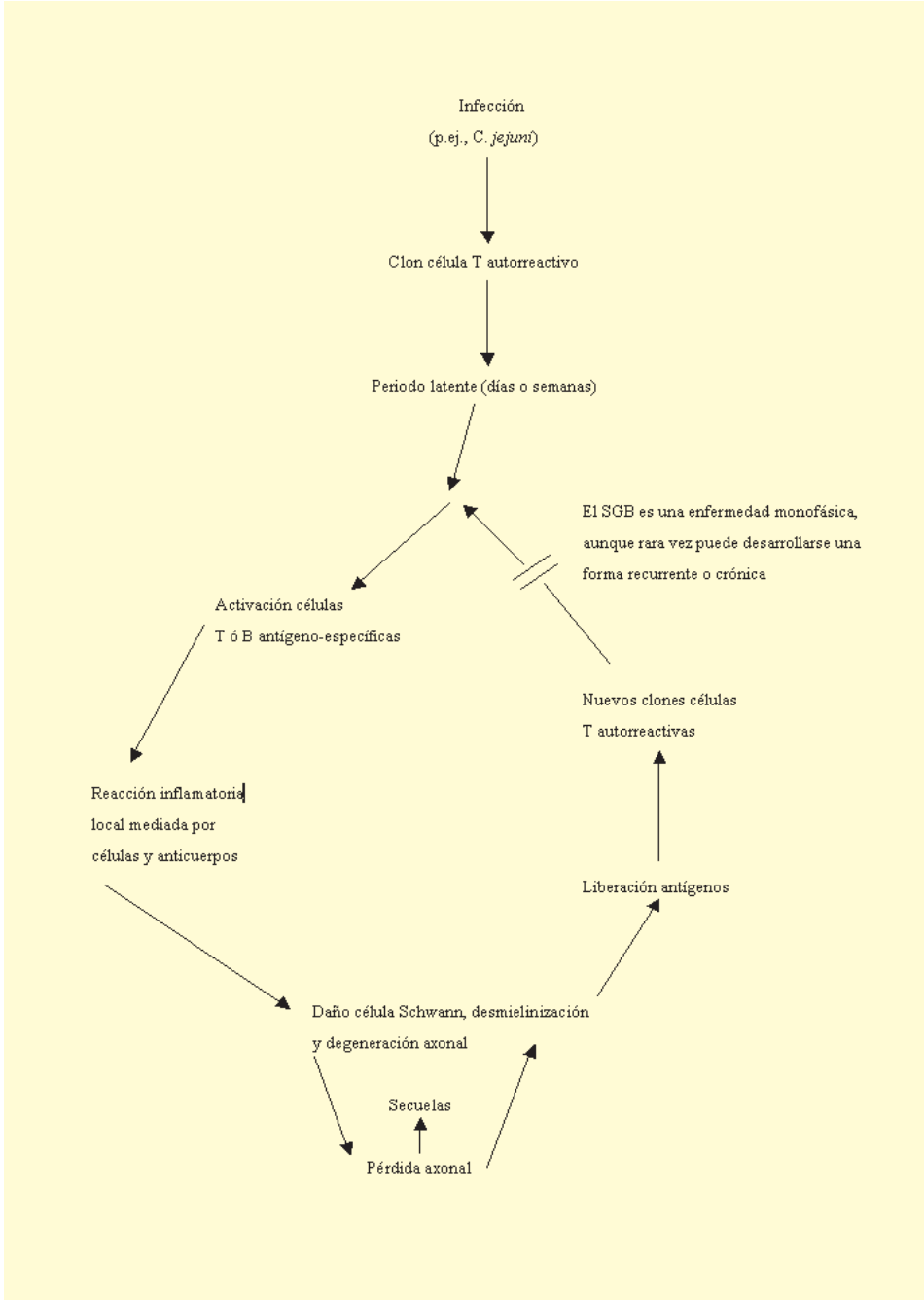


Figura 1  
Patogenia de la AIDP (tomado de la referencia 2).

inmune, mientras que en el segundo se ha propuesto una respuesta inmune principalmente mediada por anticuerpos (10). A cualquier nivel la desmielinización inflamatoria puede ir acompañada de una degeneración axonal secundaria, que excepcionalmente es intensa y ensombrece la patología mielínica previa (Fig 3C,D y 4). Cuando esto ocurre, tanto en la AIDP como en la NAE, la degeneración axonal es máxima en troncos nerviosos que poseen epi-perineuro, esto es, distales a las raíces raquídeas tras su entrada en los agujeros de conjunción vertebrales (Fig 3 C,D). Tal disociación topográfica de la degeneración axonal ha llevado a proponer que una elevación crítica y abrupta de la presión endoneural en los nervios dotados de epi-perineuro desencadena un daño isquémico, responsable a la postre de la degeneración walleriana (9, 12-13). Nosotros hemos demostrado que la patología en la AIDP cambia drásticamente con la aparición del epi-perineuro y que la degeneración axonal se inicia a partir de los agujeros de conjunción, esto es, donde los troncos nerviosos reciben su cobertura epi-perineural (12). De este modo, la secuencia patológica sería la siguiente: i/ activación del sistema inmune (para revisión, ver ref. 13); ii/ reacción inflamatoria dirigida contra epitopos del SNP con desmielinización de grado variable; iii/ edema endoneural que puede ser patente incluso cuando no existe todavía evidencia histológica de desmielinización; iii/ incremento de la presión endoneural; y iv/ circunstancialmente, reducción crítica del flujo sanguíneo transperineural con isquemia endoneural acompañada de degeneración walleriana, que puede acabar borrando la desmielinización inicial (SGB “pseudoaxonal”). Es importante comprender que la patología del síndrome no es estática sino cambiante, tanto topográfica como temporalmente. Este concepto ayuda a interpretar correctamente los resultados de los exámenes neurofisiológicos (*vide infra*), y de la biopsia de nervio donde el hallazgo de una patología axonal no descarta una patología desmielinizante local preexistente o proximal coexistente.

En AMAN y AMSAN la patología axonal primaria se debe a un ataque inmune mediado por macrófagos, que inicialmente se insinúan en la región nodal y paranodal para después desplazarse, por dentro del tubo neural (macrófagos intratubo), a la

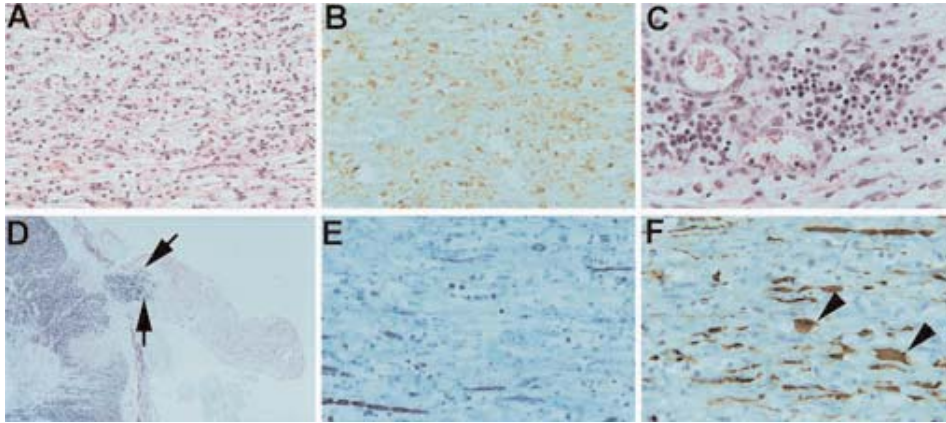


Figura 2.

Secciones longitudinales de una raíz lumbar anterior de un paciente fallecido de SGB a los 18 días de curso clínico (tomado de la referencia 9 con autorización). (A) Nótese el infiltrado inflamatorio preferentemente mononuclear (HE). (B) Estas células mononucleares aparecen mayoritariamente inmunoteñidas con un marcador específico de los macrófagos (CD68). (C) Infiltrado inflamatorio perivascular constituido por linfocitos, monocitos y polinucleares (HE) (D) Desmielinización de una raíz posterior lumbar a su entrada en la médula espinal; nótese como tal desmielinización se detiene en los confines entre mielina central y periférica (flechas) (Klüver-Barrera). (E) A mayor aumento se comprueba que la desmielinización es masiva, constatándose la presencia de algún ovoide miélinico (Klüver-Barrera). (F) Esta inmunotinción para neurofilamento demuestra su aceptable preservación, si bien algunos exhiben rasgos distróficos (puntas de flecha); esta disociación en la patología mielino-axonal es característica de la AIDP.

región internodal (5). Se ha demostrado que el hallazgo inmunológico más precoz es la activación del complemento, que se deposita en la región abaxonal en la AIDP produciendo disolución vacuolar de la mielina, y en la región adaxonal en la AMAN originando ahora degeneración axonal.

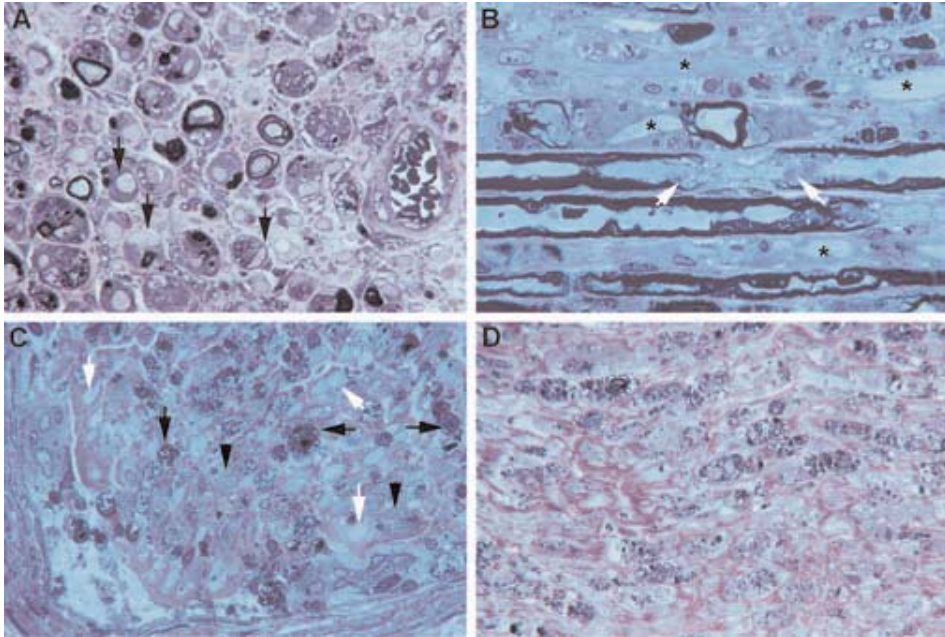


Figura 3.

Secciones semifinas transversales y longitudinales de la raíz L-5 ventral (A,B) y nervio crural (C,D) del mismo caso referido en la figura anterior. (A) La lesión predominante en esta sección transversa es la presencia de numerosas fibras des o remielinizadas (flechas) acompañadas de abundantes macrófagos cargados de lípidos. (B) En la sección longitudinal se identifican axones desmielinizados (asteriscos) y una fibra con desmielinización paranodal (flechas). (C) La patología cambia en el nervio crural porque ahora hay un predominio de fibras con degeneración axonal (flechas negras), si bien todavía se identifican axones desmielinizados (flechas blancas); nótese también la presencia de campos con fibras amielínicas preservados (puntas de flecha) y de numerosos macrófagos cargados con lípidos. (D) La textura normal ha sido substituida por cámaras de digestión de Cajal, expresión de la patología axonal predominante en el nervio crural.

## Cuadro clínico

A menudo tras un pródromos febril, el cuadro clínico del SGB comienza con debilidad ascendente y acroparestesias, aunque la semiología dominante es casi

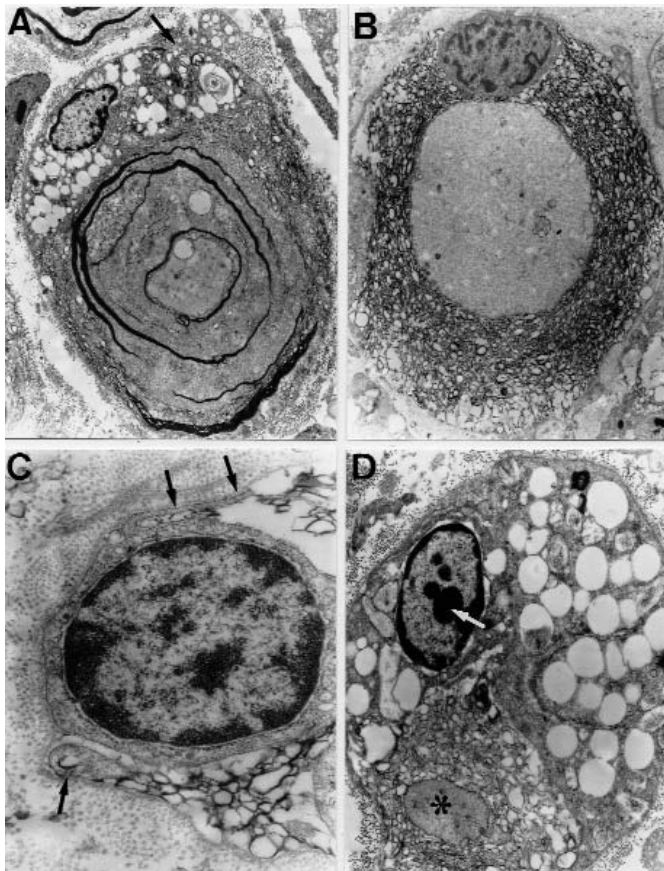


Figura 4.

Imágenes ultraestructurales de la raíz L5 ventral también tomadas de la referencia 9.

(A) Obsérvese un macrófago intratubo atacando la mielina que exhibe hendiduras y degeneración vacuolar. La flecha indica el punto en el cual la membrana basal de la célula de Schwann ha sido penetrada. (B) Fibra nerviosa con acusada disolución vacuolar de la mielina, que está asociada con un linfocito intratubo. (C) Detalle de este linfocito que extiende prolongaciones citoplasmáticas hacia la mielina degenerada (flechas). (D) Fibra nerviosa en avanzado estado de desmielinización con un núcleo apoptótico (flecha) que presumiblemente es de una célula de Schwann; el asterisco señala el axón. Pese a que imágenes como ésta son infrecuentes en la AIDP, la apoptosis de la célula de Schwann lleva aparejada la disrupción del tubo neural y secundariamente la degeneración axonal.

Tabla I.

**Sintomatología inicial en 60 casos de SGB\***

<b>Síntoma</b>	<b>Nº casos</b>	<b>(%)</b>
Debilidad extremidades	52	(87)
Hiperestesia y/o parestias	36	(60)
Dolor de espalda o ciatalgia	33	(55)
Parálisis facial	2	(3)
Disfagia o disfonía	2	(3)
Insuficiencia respiratoria	1	(2)

\* Tomado de Sedano et al (1)

siempre la motora. Los síntomas iniciales más frecuentes aparecen resumidos en la tabla I. El cuadro clínico progresa en grado variable, desde formas quiescentes que apenas interfieren con las actividades cotidianas, a formas fulminantes que en horas o pocos días conducen a la tetraplejía obligando a la ventilación mecánica. El acmé semiológico se alcanza entre la primera y la cuarta semana de curso clínico. En la tabla II aparecen resumidos los signos más frecuentes del cuadro clínico establecido. La clínica del SGB podría resumirse diciendo que es una tetraparesia aguda y arrefléxica, a menudo acompañada de paresia facial, de disautonomía (usualmente, taquicardia sinusal, extrasistolia, sialorrea, broncorrea o retención urinaria) y de semiología sensitiva. Clínicamente, AIDP y AMAN/AMSAN son indistinguibles. Partiendo del grado de debilidad en el acmé (entre 0 y 5), en nuestra casuística hubo una distribución bastante uniforme de los grupos clínicos (1): 18 enfermos tuvieron una forma leve (coeficiente de debilidad, 0-2,4), 18 tuvieron una forma moderada (coeficiente, 2,5-3,4) y los 22 restantes tuvieron una forma grave (coeficiente, 3,5-5). Rasgos significativamente distintivos de la forma grave fueron los siguientes: disautonomía, necesidad de ventilación mecánica, fase de progresión inferior a 7 días

Tabla II.

**Cuadro clínico establecido en 60 casos de SGB\***

<b>Signo clínico</b>	<b>Nº</b>	<b>(%)</b>
Debilidad	58	(97)
· Brazos y piernas	50	(90)
· Piernas solamente	4	(7)
· Incapacidad deambulaci3n	40	(67)
Arreflexia generalizada	48	(80)
Hipoestesia	46	(77)
Disfunci3n nervios craneales	30	(50)
Disautonomía	29	(48)
Insuficiencia respiratoria	8	(13)

\* Tomado de Sedano et al (1)

y fase de *plateau* prolongada (4 semanas en las formas graves *versus* 2 semanas para las formas leves o moderadas).

Además de la AMAN/AMSAN, se han reconocido formas variantes del SGB que representan en torno al 15% de los casos (Tabla III3).

El síndrome de Fisher combina una oftalmoplejía externa más o menos completa, ataxia y arreflexia. Menos frecuentemente hay acroparestesias, paresia facio-faríngea, disfunci3n de la vejiga urinaria o debilidad proximal de las extremidades. Rara vez la paresia puede evolucionar hacia la tetraplejía, como en la forma clásica del SGB. La variante atáxica es comparable al síndrome de Fisher, pero sin oftalmoplejía.

En la pandisautonomía aguda el cuadro clínico está dominado por una semiología variable de irritaci3n o de déficit simpática y/o parasimpática (p.ej., vejiga atónica, anhidrosis, impotencia o midriasis). A menudo hay un pródromos febril y parestesias.

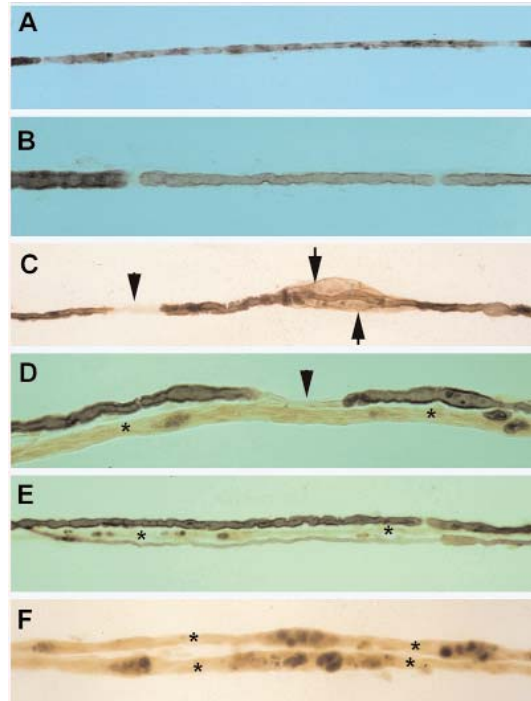


Figura 5.

La técnica de separación de fibras ("teasing") es de gran ayuda en la valoración de la semiología anatomopatológica del SGB. Esta figura ha sido tomada de la referencia 11 (con autorización). En las secciones semifinas y ultrafinas de L5 ventral parecía haber un predominio de lesiones axonales. El "teasing", sin embargo, demostró que la patología primordial es inequívocamente desmielinizante. He aquí una representación de los principales hallazgos. Desmielinización (A) y remielinización (B) internodal completa, indicativas de patología miélica primaria. (C, D) Desmielinización segmentaria (puntas de flecha) y disolución vacuolar de la mielina (flechas). Esta lesión vacuolar, que había sido interpretada como un artefacto de fijación (ver ref. 10), actualmente es considerada la lesión más precoz del SGB y consecuencia de la activación del complemento sobre la región abaxonal de la fibra nerviosa (ver ref. 28). (D-F) Hay cuatro fibras en degeneración walleriana (asteriscos) con la característica presencia de grumos osmiófilos en su recorrido; en E la fibra con degeneración walleriana está flanqueada por una fibra normal (parte superior de la figura) y otra con des-remielinización internodal completa (parte inferior de la figura).

Tabla III.

**Variantes del SGB\***

Variante	Porcentaje
Síndrome de Fisher	5%
Motora pura	3%
Faringo-cervico-braquial	2%
Paraparética	2%
Sensitiva pura	<1%
Atáxica pura	<1%
Oftalmoplejía pura	<1%
Pandisautonomía pura	<1%

\*Tomado de Ropper (14)

En la forma motora pura no hay semiología sensitiva y los estudios de conducción nerviosa sensitiva son normales. Esta forma ha sido relacionada con el SGB axonal, si bien en los escasos estudios necrópsicos detallados se ha encontrado desmielinización primaria con degeneración walleriana secundaria (11; ver figura 5).

Hay, en fin, una serie de variantes regionales cuyas designaciones indican la semiología dominante (ver tabla III).

## Fisiopatología

La semiología sensitivo-motora se explica sobre la base de un bloqueo a la conducción, clásicamente atribuido a la desmielinización inflamatoria. Una conducción efáptica en las fibras sensitivas podría ser la causante de los síntomas irritativos (p.ej., parestesias o dolor ciático). Es un hecho repetidamente observado

desde la introducción de las plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), que puede haber recuperaciones rápidas (horas o pocos días) en enfermos con potenciales distales atenuados pero con velocidad de conducción (VC) normal. Tal reversibilidad es difícil de explicar sobre la base de un bloqueo desmielinizante, dado que el proceso de remielinización, aunque dinámico y rápido, debe proporcionar al menos 10 laminillas mielínicas al axón desmielinizado y esto requiere más de 7 días (15). Probablemente la hipótesis de un daño isquémico (ver apartado dedicado a Anatomía patológica) es la que mejor explica una pronta recuperación clínica, porque el bloqueo a la conducción isquémico experimental revierte rápidamente con la restitución del flujo sanguíneo. La degeneración axonal secundaria o primaria indudablemente es responsable de las secuelas.

El papel fisiopatológico de los anticuerpos antigangliósido en el bloqueo a la conducción es controvertido (16). Recientemente, Capasso et al (17) describían una nueva variante de SGB relacionada con un bloqueo inmunológico a la conducción en los nodos de Ranvier, pero sin evidencia neurofisiológica de desmielinización. Aunque hemos intentado argumentar que un bloqueo isquémico podría justificar sus hallazgos (18), la réplica de los autores es contraria a nuestro planteamiento (19). El tiempo dirá donde está la razón para tan excepcional variante del síndrome.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y a menudo difícil en las fases iniciales del curso clínico, cuando las quejas del enfermo (p.ej., acroparestesias o inestabilidad en la marcha) no se ven refrendadas por la exploración física; en esta fase no es raro comprobar la confusión con síndromes de conversión. Más adelante la progresión semiológica permite establecer una sospecha diagnóstica, cuyos criterios aparecen en la tabla IV.

La exploración complementaria esencial es el examen neurofisiológico, que idealmente demostrará una combinación variable de lentificación de la VC,

Tabla IV.

**Criterios diagnósticos del SGB\***

---

Datos requeridos para el diagnóstico	Debilidad motora en más de un miembro Arreflexia Ausencia de otra causa identificable
Datos de soporte diagnóstico	Progresión menos 4 semanas Simetría relativa Semiología sensitiva ligera Afectación nervios craneales Disautonomía Ausencia fiebre al inicio Inicio de recuperación tras fase variable de "plateau"
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	Hiperproteinorraquia después de la primera semana Menos 10 mononucleares
Examen neurofisiológico	Lentificación de la velocidad de conducción nerviosa Datos que hacen dudar del diagnóstico Debilidad marcada y persistentemente asimétrica Persistencia disfunción vesical Claro nivel sensitivo Trastorno esfínteres inicio cuadro clínico Más de 50 mononucleares/mm <sup>3</sup> en LCR Presencia de polinucleares en LCR

---

\*Adaptado de Hughes (15)

incremento de la latencia motora distal y/o de la latencia de la onda F, ondas A y bloqueo a la conducción, es decir, los hallazgos propios de una desmielinización que afecta de forma difusa pero no uniforme al SNP. La detección de un “patrón desmielinizante”, sin embargo, sólo es posible cuando se efectúan estudios neurofisiológicos consecutivos de dos o más nervios; en estas condiciones la positividad del examen es prácticamente constante (20, 21).

El gran dilema del estudio neurofisiológico es la interpretación del primer estudio cuando éste se ha efectuado tempranamente. Un patrón habitual en los primeros días es el que incluye VC normal o ligeramente descendida y amplitud reducida de los potenciales distales (para revisión ver referencia 13). Dicho patrón se ha relacionado con un bloqueo distal a la conducción por una desmielinización selectiva de las fibras nerviosas preterminales. El punto débil de esta hipótesis es que jamás se ha demostrado tal desmielinización selectiva distal; por el contrario, en estudios necrópsicos debidamente documentados siempre ha habido una desmielinización extensa y aleatoriamente distribuida. Probablemente la mejor explicación sea la isquemia endoneural que produce un bloqueo a la conducción en los troncos nerviosos (ver apartado anterior). Esta isquemia no es uniforme sino que afecta selectivamente la región centrofascicular dejando indemne la región subperineural. En casos extremos bastaría con un respeto parcial de uno o varios fascículos para garantizar la VC máxima, mientras que el bloqueo de los restantes haces de fibras mielínicas sería el responsable de la atenuación de los potenciales distales (12). Obviamente la desmielinización segmentaria, la degeneración axonal secundaria o ambas son los mecanismos fundamentales de las alteraciones neurofisiológicas observadas más tardíamente en el curso clínico.

En las formas axonales primarias la VC es normal o ligeramente descendida y los potenciales distales están atenuados; en casos avanzados puede haber inexcitabilidad de los nervios.

En el estudio de LCR hay disociación albúmino-citológica (hiperproteínoorraquia sin pleocitosis), que es muy patente a partir de la primera semana. En formas fulminantes de SGB puede haber una modesta pleocitosis, incluso con presencia de

Tabla V.

**SGB: diagnóstico topográfico\***

---

Histeria

---

Síndrome tronco cerebral	Síndrome de "locked-in" Encefalomielitis Síndromes medulares Mielitis y mielopatía necrótica aguda Mielopatía traumática o compresiva Rabia paralítica y poliomielitis
--------------------------	---

---

Síndromes neuromusculares	Miastenia gravis Botulismo Parálisis picadura garrapata
---------------------------	---

---

Miopatías agudas	Parálisis periódica Miopatía necrosante Déficit miosina Polimiositis fulminante
------------------	--

---

Otras causas de polineuropatía aguda

---

\*Tomado de las referencias 2-4

polinucleares (9, 22). Sea como fuere, la detección de pleocitosis obliga a descartar causas infecciosas del SGB y especialmente SIDA o enfermedad de Lyme (*vide infra*).

Aparte del examen licuoral y neurofisiológico, no existen otras pruebas complementarias de interés práctico. La detección de anticuerpos antigangliósido, salvo el GQ1b para el síndrome de Fisher, tiene más interés académico que práctico.

Tabla VI.

**Diagnóstico diferencial del SGB: polineuropatías agudas\***

Toxinas	Alcohol
	Metales pesados: arsénico, plomo, talio u oro
	Hexacarbonos o disolventes industriales
Fármacos (p.ej., isoniacida o nitrofurantoina)	
Deficiencia nutricional (p.ej., tiamina)	
Vasculitis (p.ej., poliarteritis nodosa)	
Infiltración linfomatosa	
Porfiria	
Enfermedades infecciosas (Lyme, difteria o SIDA)	
Polineuropatía aguda del enfermo crítico	

\*Adaptado de Hughes (15)

## Diagnóstico diferencial

En su forma clásica y establecida, el SGB plantea escasos problemas diagnósticos. Las dificultades en el diagnóstico diferencial surgen, sin embargo, al inicio del curso clínico y con las formas atípicas. El diagnóstico diferencial debe empezar con un diagnóstico topográfico que nos llevará a establecer si realmente estamos ante una afección aguda del SNP (Tabla V); de este modo, la etapa final es un diagnóstico diferencial de los síndromes polineuropáticos agudos.

Como hemos indicado antes, la sintomatología inicial del SGB puede ser muy vaga y no acompañada de claros signos objetivos. En estas condiciones, puede darse

el caso de un paciente que tras una valoración en la puerta de urgencias es dado de alta con un diagnóstico de histeria, para ser readmitido días después tetrapléjico y con “distress” respiratorio. Y a la inversa, un síndrome de conversión puede ser tan convincente como para ser confundido con un síndrome paralítico agudo, si bien datos de gran valor diferencial son la preservación de los reflejos y la normalidad del examen neurofisiológico.

Ante un paciente con tetraparesia flácida cuya anamnesis sea difícil de obtener puede plantearse un diagnóstico de síndrome de “locked-in”. En las lesiones centrales en fase de diasquisis suele haber arreflexia, pero a diferencia del SGB las respuestas plantares serán extensoras. El perfil ictal, la ausencia de disociación albuminocitológica licuoral y la normalidad de la conducción nerviosa son otros hechos diferenciales con el SGB.

Las mielopatías agudas suelen presentarse con paraparesia y dolor de espalda, una semiología ocasionalmente coincidente con la del SGB, sobre todo en su variante paraparéctica (*vide supra*). Hallazgos clínicos a favor de una mielopatía son los siguientes: nivel sensitivo, retención urinaria precoz, exaltación reflejos miotáticos, signo de Babinski o abolición del reflejo anal. En casos dudosos, es necesario efectuar los pertinentes estudios de neuroimagen.

Desde la disponibilidad de la vacuna antipolio, la poliomielitis ha sido prácticamente erradicada en nuestro medio. A diferencia del SGB, la parálisis es asimétrica y va precedida de un síndrome meníngeo febril, hay pleocitosis licuoral, y la VC es normal.

La rabia también ha sido prácticamente erradicada de España. La fase paralítica en general sigue a las alteraciones del tronco cerebral. Los problemas de diagnóstico diferencial surgen con la rabia paralítica “muda” que cursa sin la fase de excitación. El diagnóstico diferencial con el SGB debe fundamentarse en los siguientes hechos: antecedentes de mordedura, fiebre con persistencia de los pródromos, asimetría de la parálisis y de la hipoestesia, presencia de trastornos neuropsicológicos y pleocitosis licuoral.

A diferencia del SGB, en los síndromes miasténicos predomina la oftalmoplejía

(que puede ser tanto interna como externa), no hay hipoestesia y los reflejos suelen estar preservados. La VC es normal, mientras que la estimulación repetitiva demuestra los hallazgos característicos de los trastornos de la unión neuromuscular.

Como paradigma de los síndromes miopáticos agudos, nos ocuparemos tan sólo de polimiositis fulminante. A diferencia del SGB, suele haber algias musculares y la palpación muscular es dolorosa, la parálisis es especialmente acusada en la musculatura de tronco y cuello, los reflejos miotáticos están preservados, no hay hipoestesia, puede coexistir la semiología cutánea de la dermatomiositis, la CK está elevada, y el estudio neurofisiológico demuestra los hallazgos propios de una miopatía con potenciales de deservación pero con VC normal.

Habiendo llegado al diagnóstico topográfico de una afección del SNP, queda por establecer el diagnóstico diferencial con otras polineuropatías agudas que aparecen resumidas en la tabla VI.

Las neuropatías tóxicas y nutricionales pueden excepcionalmente simular el SGB, en cuyo caso el dato diferencial lo constituye el binomio antecedente positivo y estudio neurofisiológico indicativo de polineuropatía de predominio axonal.

La neuropatía vasculítica puede ser aguda, aunque rara vez simétrica, en cuyo caso se diferenciará del SGB por los siguientes datos: coexistencia de sintomatología constitucional, reflejos atenuados proporcionalmente al grado de paresia, aparición de algias en los territorios nerviosos isquémicos, ausencia de afectación de nervios craneales o de insuficiencia respiratoria, normalidad del LCR y estudio neurofisiológico indicativo de neuropatía axonal. La biopsia de nervio o músculo es a veces necesaria para descartar una arteritis necrotizante.

Las porfirias hepáticas pueden cursar con polineuropatía aguda, pero ésta acostumbra a ir precedida de dolor abdominal y vómitos. El curso clínico de la crisis porfírica incluye además encefalopatía con crisis epilépticas. La administración de barbitúricos y otros fármacos desencadenan los ataques de porfiria. A diferencia de la parálisis ascendente del SGB, aquí es característica la parálisis descendente con una preservación paradójica de los reflejos aquileos. El LCR es normal y el examen neurofisiológico demuestra una neuropatía axonal. La observación de un oscure-

cimiento espontáneo de la orina es una buena pista diagnóstica a la cabecera del enfermo; el diagnóstico definitivo descansa en la determinación de porfirinas en orina.

La difteria es excepcional en países con programas de vacunación “ad hoc”. En todo caso, el diagnóstico de polineuropatía diftérica debería ser tomado en consideración en cualquier paciente con neuropatía aguda precedida de una faringitis acusada, cuya semiología neurológica se inicie con parálisis velopalatina y de la acomodación. A diferencia del SGB, el acmé de cuadro clínico es más subagudo (hasta 3 meses) que agudo. Otros datos sugestivos de difteria son la insuficiencia cardíaca congestiva, las alteraciones electrocardiográficas y la pleocitosis licuoral.

Tanto la enfermedad de Lyme como el SIDA son causas de SGB, que característicamente cursan con pleocitosis licuoral (*vide supra*). La infiltración linfomatosa del SNP es una causa excepcional de polineuropatía aguda cuyo diagnóstico descansa en la existencia de otros datos de linfoma y en los hallazgos histológicos característicos en la biopsia de nervio.

Finalmente, el diagnóstico diferencial incluye la polineuropatía del enfermo crítico. Esta se produce en enfermos con fallo multiorgánico. Habitualmente el primer signo es la intolerancia del enfermo a la desintubación por insuficiencia ventilatoria. Hay parálisis de las extremidades, pero a diferencia del SGB los nervios craneales están intactos. El LCR es normal y el estudio neurofisiológico demuestra un patrón axonal con signos profusos de desnervación.

## Curso clínico y pronóstico

El acmé del cuadro clínico ocurre en las primeras cuatro semanas de curso clínico; en un pequeño porcentaje de enfermos continúa la progresión clínica hasta la octava semana, pero evoluciones más allá de este límite son indicativas del SGB crónico. Alcanzado el acmé hay una fase de meseta de duración variable, que va desde  $24 \pm 14$  días (media  $\pm$  DE) para las formas graves a los  $14 \pm 7$  días para las formas ligeras (1). Posteriormente hay una regresión semiológica de modo que, en nuestra expe-

riencia, los porcentajes de mal pronóstico (escala funcional de Winer de 2 o más, que implica en su grado menor capacidad para andar sin ayuda pero incapacidad para trabajo manual) a los 3, 6, 12 y 24 meses son 70%, 46%, 18% y 12%, respectivamente. En nuestra serie 4 (6,7%) pacientes, todos con la forma grave y comorbilidad (neoplasia subyacente o bronconeumopatía crónica), fallecieron durante la fase aguda. Así pues, mirado desde otra perspectiva y a dos años vista, el pronóstico de SGB es excelente en el 78% de los casos (cf. ref. 1). Es importante señalar que por la organización sanitaria de nuestra Comunidad, este pronóstico traduce sin sesgos lo que ocurre en la población general; tal no es el caso de otros estudios que recogen casi exclusivamente formas graves. Indicadores de mal pronóstico, aunque no constantes en todos los estudios, son los siguientes: edad avanzada, comorbilidad, rápida progresión hasta el acmé, prolongación de la fase meseta, presencia de potenciales de deservación y atenuación de los potenciales motores distales. En un pequeño porcentaje de casos el SGB puede ser recurrente.

## Tratamiento

Dada la potencial gravedad del SGB, todos los pacientes deberían ser ingresados en el hospital para observación durante varios días (14). La exploración neurológica consecutiva y la monitorización de la capacidad vital (CV) son esenciales para la detección de una posible progresión de la parálisis. Los casos leves no precisan tratamiento. Los pacientes con moderada disfunción motora (escala de Winer de 3 o más) o con disminución de la CV ( $< 30$  ml/kg) deberían ser tratados en coordinación con una unidad de cuidados intensivos. La terapéutica en estos casos es doble. De un lado, está el tratamiento de soporte que incluye las siguientes medidas: prevención de las complicaciones trombo-embólicas; observación periódica de la reserva ventilatoria y de la debilidad velopalatina; monitorización cardiaca si hay arritmias; tratamiento sintomático del dolor, estreñimiento o retención urinaria; nutrición adecuada; fisioterapia cíclica continuada con uso de colchón antiescara; y apoyo

psicológico. La retención de secreciones, la disminución de la eficacia de la tos, las atelectasias pulmonares y las infecciones broncopulmonares ocurren con reducciones de la CV en los límites indicados antes, por lo que la fisioterapia pulmonar es esencial en esta fase. Cuando la CV cae por debajo de 18 ml/kg se hace necesaria la intubación. Buena guía de tal acontecimiento es la detección de una debilidad de la musculatura flexo-extensora del cuello.

El tratamiento específico del paciente con SGB moderado-grave es el uso de la plasmaféresis o de las IGIV (23). Ambas modalidades terapéuticas tienen una eficacia comparable y la elección depende de disponibilidad y experiencia de cada hospital. Dicha eficacia consiste en una reducción significativa del tiempo de dependencia del ventilador, del tiempo para conseguir una deambulación independiente y de la duración de la estancia hospitalaria. Escapa al objeto de esta revisión entrar en el detalle del tratamiento específico, para lo cual remitimos al lector a las referencias 2, 4, 14 y 15. Señalaremos tan sólo que en la plasmaféresis el recambio plasmático total es de 200 a 250 ml/kg (15.000 ml para un sujeto de 70 kg) y que se lleva a cabo en 4 a 6 sesiones de 2 a 4 litros realizadas en días alternos o cada 3 días. La dosis total de IGIV es 2 g/kg, de modo que un sujeto de 70 kg debería recibir una dosis de 140 g en 5 días (0,4 g/kg/día).

El papel de los corticoides en la fase aguda del SGB ha despertado una profunda controversia en la literatura, que tampoco ha sido despejada por el reciente ensayo multicéntrico holandés (24). La cuestión ha sido abordada por van Koningsveld y van Doorn en un reciente Editorial publicado en Neurología (25). Los autores concluyen del siguiente modo: *The Guillain-Barré syndrome is a disease that can have a violent course and result in significant morbidity when not treated adequately. Nowadays intravenous immunoglobulins have been widely accepted as first choice therapy. Corticosteroids alone have no place in the treatment regime of GBS but, because of the significant effect combined treatment after correcting important prognostic factors and the mild side-effects, adding methylprednisolone to IVIg can be considered especially in GBS patients without (relative) contra-indications for high-dose steroid treatment.*

Nadie duda que el pronóstico del SGB depende en buena medida del grado de degeneración axonal asociada a la desmielinización inflamatoria. Hemos visto cómo la degeneración axonal probablemente dependa de una elevación crítica y abrupta de la presión endoneural en troncos nerviosos dotados de epi-perineuro. En la NAE la degeneración axonal coincide con el pico de presión endoneural hacia el séptimo día postinyección (26). Estos datos clínicos y experimentales apuntan a la necesidad de introducir nuevas estrategias terapéuticas que prevengan la degeneración axonal, incluyendo fármacos bloqueadores de los canales del sodio (27). Tales medidas habrán de reducir el edema inflamatorio endoneural y deberían ser puestas en marcha al inicio del curso clínico probablemente en combinación con la administración del IGIV o plasmaféresis. Salta a la vista que el candidato ideal es el enfermo con una forma fulminante del síndrome cuyo examen neurofisiológico precoz demuestre inexcitabilidad de los nervios o una evidente atenuación de los potenciales nerviosos distales.

## Bibliografía

1. Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 287-292.
2. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1998; 352: 635-641.
3. Hartung H-P, van der Meché FGA, Pollard JD. Guillain-Barré syndrome, CIDP and other chronic immune mediated neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 47-513.
4. Barohn RJ, Saperstein D. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Semin Neurol* 1998; 18: 49-61.
5. Ho TW, McKhann GM, Griffin JW. Human autoimmune neuropathies. *Ann Rev Neurosci* 1998; 21: 87-226.
6. Gallardo E, Rojas-García R, Belvis R, Serrano-Bunuera C, Ortiz E, Grau JM, et al. Anticuerpos anti-gangliósido: cuando, cual y para qué. *Neurología* 2001; 16: 293-297.
7. Geleijns K, Schreuder GMT, Jacobs BC, Sintnicolaas K, van Koningsveld R, Meulstee J, et al. HLA class II alleles are not general susceptibility factor in Guillain-Barré syndrome. *Neurolog* 2005; 64: 44-49.

8. Paparounas K. AntiGQ1b ganglioside antibody in peripheral nerve disorders: pathophysiologic role and clinical relevance. *Arch Neurol* 2004; 61: 1013-1016, 2004.
9. Berciano J, Figols J, García A, Calle E, Illa I, Lafarga M, Berciano MT. Fulminant Guillain-Barré syndrome with universal inexcitability of peripheral nerves: a clinicopathologic study. *Muscle Nerve* 1997; 20: 846-857.
10. Honavar M, Tarakan JKJ, Hughes RAC, Leibowitz S, Winer JB. A clinicopathological study of the Guillain-Barré syndrome. Nine cases and literature review. *Brain* 1991; 114: 1245-1249.
11. Berciano J, Coria F, Montón F, Calleja J, Figols J, Lafarga M. Axonal form of Guillain-Barré syndrome: evidence for macrophage-associated demyelination. *Muscle Nerve* 1993; 16: 744-751.
12. Berciano J, García A, Figols J, Muñoz R, Berciano MT, Lafarga M. Perineurium contributes to axonal damage in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 552-559.
13. Berciano J. Patología axonal en el síndrome de Guillain-Barré: una fisiopatología compleja. *Neurología* 2003; 18: 121-131.
14. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1130-1136.
15. Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome. Heidelberg: Springer-Verlag, 1990.
16. Hirota N, Kaji R, Bostock H, Bostock H, Shindo K, Kawasaki T, et al. The physiological effect of anti-GM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain* 1997; 120: 2159-2169.
17. Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, Gandolfi P, Lugaresi A, Uncini A. Acute motor conduction block neuropathy. Another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology* 2003; 61: 617-622.
18. Berciano J, García A. Acute motor conduction block neuropathy: another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology* 2004; 62: 1026-1027.
19. Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, Gandolfi P, Lugaresi A, Uncini A. Acute motor conduction block neuropathy: another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology* 2004; 62: 1026-1027.
20. Triggs WJ, Cross D, Gominak SC, Zuniga G, Beric A, Sahani BT. Motor nerve inexcitability in Guillain-Barré syndrome. The spectrum of distal conduction block and axonal degeneration. *Brain* 1992; 115: 1291-1302.
21. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998; 44: 780-788.
22. Berciano J, Berciano MT, Lafarga M. Cerebrospinal fluid pleocytosis with neutrophil leukocytes in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 2004; 9: 645.
23. Hughes RAC, Widjicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. (Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology). *Neurology* 2003; 61: 736-740.
24. Van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meche FGA, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 192-196.
25. Van Koningsveld R, van Doorn PA. Steroids in the Guillain-Barré syndrome: is there a therapeutic window? *Neurología* 2005; 20: 53-57.

26. Powell HC, Myers RR, Mizisin AP, Olee T, Brostoff SW. Response of the axon and barrier endothelium to experimental allergic neuritis induced by autoreactive T cell lines. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 364-377.
27. Bechtold DA, Yue X, Evans RM, Davies M, Gregson NA, Smith KJ. Axonal protection in experimental autoimmune neuritis by the sodium channel blocking agent flecainide. *Brain* 2005; 228: 18-28.
28. Hafer-Macko CE, Sheikh K, Li CY, Ho TH, Cornblath DR, McKhann GM, et al. Immune attack of the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; 39: 625-635.
29. King R. Atlas of peripheral nerve pathology. London: Arnold, 1999.



# Polineuropatía de la porfiria aguda intermitente en la región de Murcia

A. Fernández-Barreiro

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

## Resumen

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad infrecuente que presenta acúmulos geográficos, uno de ellos en la Región de Murcia, con una prevalencia global estimada de 1/10.000. Por su clínica abigarrada se la ha denominado el pequeño imitador.

Después de mas de 30 años de estudio clínico, bioquímico y genético hemos identificado 92 pacientes pertenecientes a 34 familias murcianas. Presentamos los hallazgos clínicos y electromiográficos de 43 casos de polineuropatía porfirica, cuya patogénesis permanece todavía oscura.

Inicialmente, los pacientes presentan una polineuropatía proximal de predominio motor, con un electromiograma en el que se observa fundamentalmente denervación motora y disminución de la amplitud de potenciales de acción sensitivos. Con el paso del tiempo, aparecen manifestaciones dístales, sensitivo-motoras observando en el electromiograma afectación axonal y desmielinizante, sensitivo-motora, tanto a nivel proximal como distal.

Palabras clave: Polineuropatía, Porphiria Aguda Intermitente, Región de Murcia

Correspondencia: Dr. Andrés Fernández Barreiro

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Carretera de El Palmar. Murcia. CP: 30120.

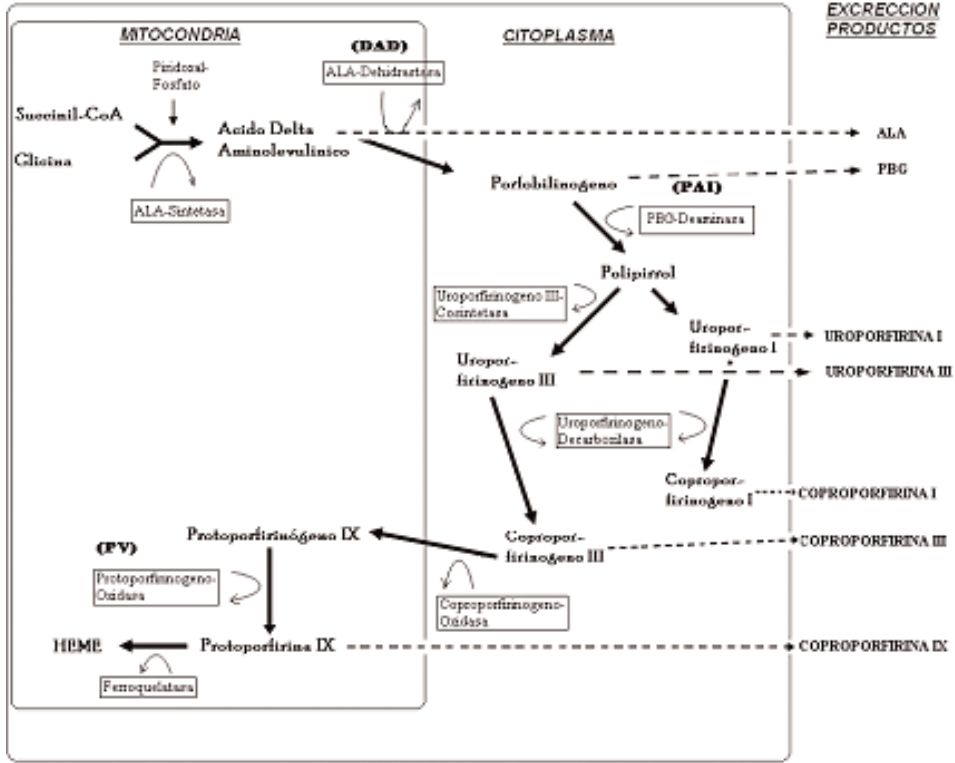


Fig.1. Metabolismo del grupo Hemo. DAD: Deficit de ALA dehidratasa. PAI: Porfiria Aguda Intermitente. CPH: Coproporfiria hereditaria. PV: porfiria Variegata.

## Introducción

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad muy infrecuente, con una prevalencia global estimada de 1/10.000 en la mayoría de las poblaciones, aunque existen acúmulos geográficos importantes como Suecia (Laponia), Irlanda del Norte, Oeste de Australia y la Vega media del río Segura en la región de Murcia<sup>1-2</sup>. La clínica incluye dolores abdominales, alteraciones psiquiátricas, orinas de color rojo, epilepsia y polineuropatía. Puede llegar incluso a producir la muerte en casos graves.

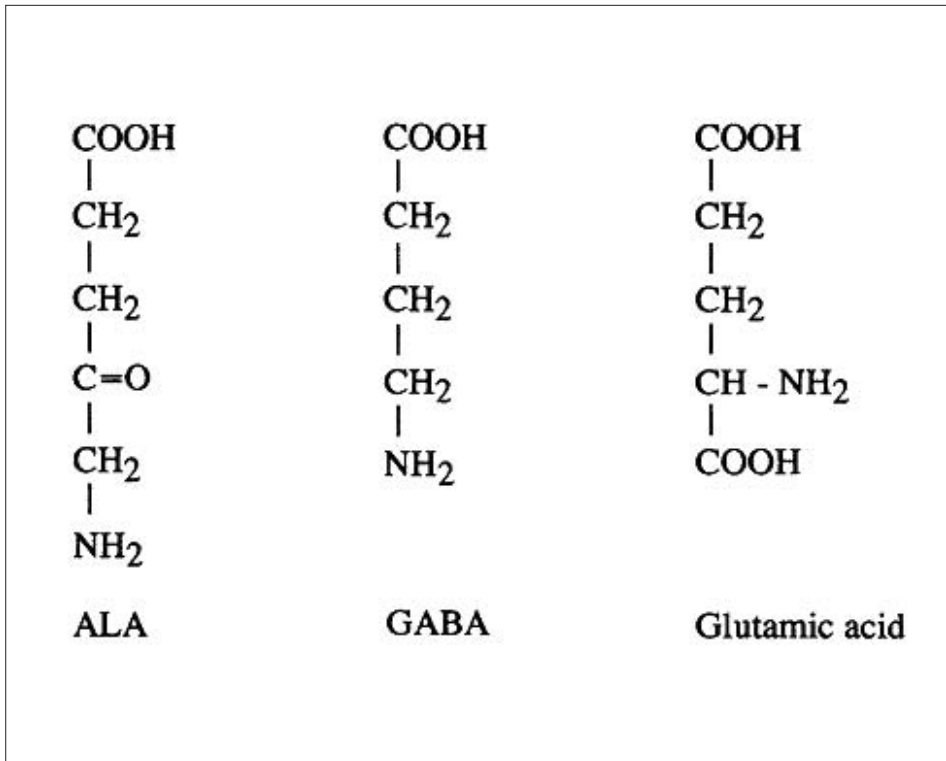


Fig. 2.

#### Similitud estructural entre el ALA, GABA y Acido Glutámico

Por lo variado en la forma de presentación de sus manifestaciones clínicas, ha sido denominada por Waldestron con el nombre de “pequeño imitador”<sup>3</sup>.

La enfermedad está originada por un déficit hereditario autosómico dominante, con una penetrancia del 10%<sup>3-4</sup>, de la enzima hidroximetilbilano-sintetasa (HMB-S), antes conocida como PBG deaminasa, que actúa como paso intermedio en el circuito de la síntesis del grupo hemo, que posteriormente se une a la globina para formar la hemoglobina. El déficit de esta enzima tiene lugar fundamentalmente en el hígado, formando parte de una de las variedades de las porfirias hepáticas. (Fig. 1)

Tabla I

**Diagnostico diferencial de Porfirias Hepaticas Agudas mediante clínica y excrección de productos. DAD: Deficit de ALA dehidrastasa. PAI: Porfiria Aguda Intermitente. CPH: Coproporfiria hereditaria. PV: Porfiria Variegata.**

PORFIRIAS HEPATICAS	AUMENTO EXCRECCION URINARIA				AUMENTO EXCRECCION FECAL		CLINICA
	ALA	PBG	URO	COPRO	PROTO	COPRO	
DAD	↑↑↑	NO	NO	↑↑	NO	NO	Sintomas neuroviscerales No alteraciones cutaneas
PAI	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	Usual ↑	NO	NO	Sintomas neuroviscerales No alteraciones cutaneas
CPH	↑↑	↑↑	Usual ↑	↑↑↑	Usual NO	↑↑↑	Sintomas neuroviscerales Puede haber fotosensibilidad y alteraciones cutaneas
PV	↑↑	↑↑	Usual ↑	NO	↑↑↑	↑	Sintomas neuroviscerales Suele haber fotosensibilidad y alteraciones cutaneas

La mayoría de los pacientes son heterocigotos y presentan un estado de la enfermedad en la que no hay manifestaciones clínicas conocidas o estas son mínimas (Porfiria latente)<sup>5-6</sup>. Generalmente, la enfermedad debuta después de la pubertad, cuando determinados factores, como un estado endocrino anómalo, determinados fármacos porfiriogénicos (analgésicos, barbitúricos, etc)<sup>7</sup>, el estrés o una dieta pobre en calorías, pueden producir un aumento de la activación de la enzima ALA-S, lo que ‘dispara’ la actividad del circuito mostrado (Fig.1). Como éste esta frenado por el déficit de HMB-S, se acumulan los precursores previos a este paso en gran cantidad en el organismo, fundamentalmente en el hígado y se eliminan por la orina principalmente cantidades elevadas de PBG, ALA y uroporfirinas<sup>8-9</sup>.

La clínica de la PAI, como hemos visto y expuesto en trabajos previos<sup>1,2,10,11</sup> es muy variada y se relaciona con el efecto tóxico de estos precursores y de otros no

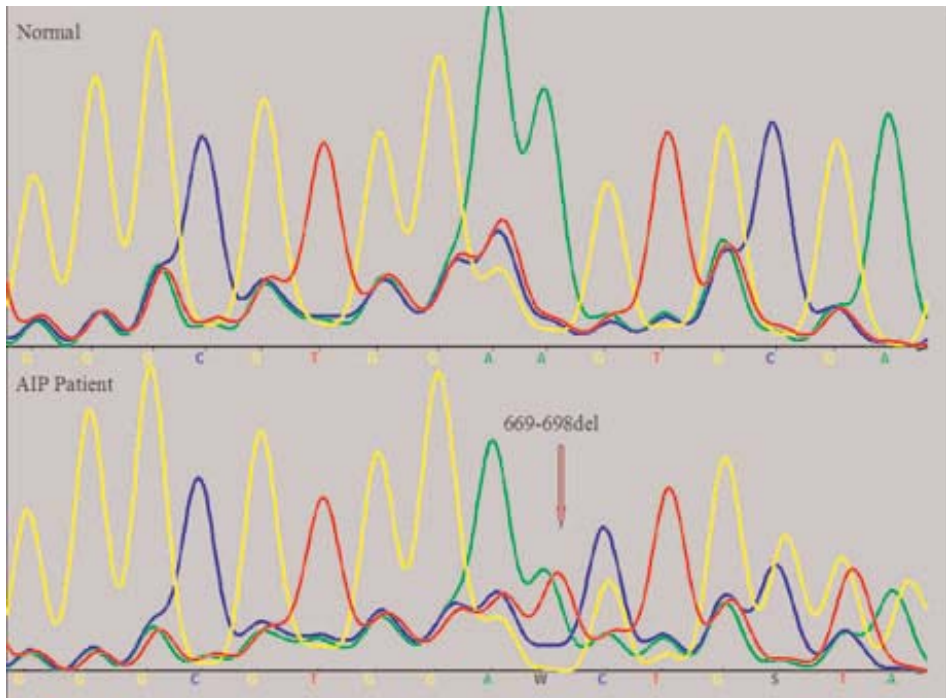


Fig.3.

**Secuenciación del gen de la porfiria en un paciente control y en otro afecto.**

bien conocidos, que actúan sobre los ganglios vegetativos, el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central y/o el hipotálamo<sup>12-13</sup>. Incluye dolores abdominales de tipo cólico, alteraciones autonómicas como náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, taquicardia, taquipnea, fiebre, hipertensión arterial, oligoanuria, sudoración, alteraciones psiquiátricas, síndrome de secreción inadecuada de ADH, alteraciones analíticas como anemia, ferropenia, leucocitosis, uremia, hipercolesterolemia (lipoproteína beta2A), hiponatremia, hiperglucemia, orinas de color rojo, crisis convulsivas y polineuropatía sensitivo motora y muerte en casos graves.

Otros tipos de porfiria, que no es el objeto de esta presentación y que no tienen eliminación de estos precursores, carecen de las manifestaciones clínicas neurológicas que tiene la PAI.

La forma de actuación de estos precursores no es del todo bien conocida, aunque se cree que son varios los mecanismos actuando en secuencia o en paralelo<sup>14</sup>. Se sabe que el ALA es un bloqueador GABA al que se parece estructuralmente (Fig.2) y produce una alteración en la función neurotransmisora, fundamentalmente aumentando la producción de serotonina a través de una interferencia en el metabolismo del triptofano, altera el ciclo de la melatonina a nivel pineal y altera la motilidad intestinal. También existe una actividad disminuida del citocromo P450, pero no esta clara la relación de esto con las manifestaciones neurológicas, como hemos expuesto en trabajos previos<sup>1</sup>. No obstante, queda todavía oscura la patogénesis de la polineuropatía porfírica.

La presencia de PBG en la orina resulta el test más útil para establecer el diagnóstico de un paciente con las tres manifestaciones clínicas cardinales (dolor abdominal, neuropatía y alteraciones psiquiátricas). La ausencia del mismo en el momento de la crisis excluye el diagnóstico de porfiria aguda, y su positividad obliga a ulteriores determinaciones analíticas y confirmar que estamos ante una PAI, haciendo el diagnóstico diferencial con otras porfirias hepáticas agudas: Porfiria Coprohereditaria, Variegata y el déficit de ALA-Dehidrastasa. Tabla I.

También se puede determinar la actividad de la enzima HMB-S en los eritrocitos, que en los heterocigotos está disminuida a la mitad.

Sin embargo, en los análisis bioquímicos convencionales no siempre pueden identificar a los heterocigotos asintomáticos, debido a la excreción variable de los metabolitos en los periodos de intercrisis. Así mismo, las determinaciones de la actividad enzimática de la desaminasa del PBG pueden ser, en ocasiones, difíciles de interpretar por el solapamiento de valores entre los individuos normales y los afectados. El gen que codifica el enzima deaminasa ha sido cartografiado y clonado, y las nuevas técnicas de biología molecular permiten la identificación de las mutaciones genéticas causantes de la enfermedad. El enzima es codificado por un gen de 11 kb, localizado en el *locus* 11g23.3, que contiene 15 exones y presenta una gran heterogenicidad alélica, de tal manera que cada mutación suele ser responsable de sólo una pequeña fracción de casos (específica para cada familia).

Tan pronto como se identifica la mutación causante de la enfermedad en una familia determinada, resulta posible analizar a todos los miembros de la misma para esa mutación y, por tanto, diagnosticar o excluir definitivamente la enfermedad en el periodo presintomático. En nuestra región hemos identificado la mutación que afecta a nuestras familias<sup>15</sup>, concretamente la delección de 30 pb, no descrita hasta la fecha, en la posición 669-698 del exón 12 en heterocigosis, como expresión de un efecto fundador (Fig. 3). Así podemos llegar a un diagnóstico presintomático fiable, pudiendo confirmar el diagnóstico de PAI y evitar la exposición a los distintos desencadenantes de la crisis agudas en pacientes asintomáticos.

Nos centraremos en el estudio de la polineuropatía porfírica sensitivo-motora y las alteraciones electromiográficas encontradas. No será objeto de esta exposición los test practicados a los pacientes con neuropatía autonómica porfírica, que era clínicamente evidente en el 100% de ellos.

## Sujetos y métodos

El estudio clínico se inició en 1968, en pacientes con clínica típica de PAI y que eran naturales de poblaciones situadas en la ribera del río Segura. Se estudió y revisó a los pacientes durante su ingreso en la planta o en las consultas externas de neurología del Hospital Virgen de la Arrixaca.

En total hemos identificado a 92 pacientes afectados de PAI pertenecientes a un total de 34 familias. De ellos, 28 son portadores asintomáticos, es decir, no han tenido brotes agudos de PAI, aunque son familiares de primer grado de pacientes afectados y presentan o bien un estudio genético positivo (12 de los 28 pacientes) o bien determinaciones altas de porfirinas en orina de 24 horas (22 de los 28 pacientes). Los otros 64 pacientes han tenido clínica característica de PAI además de tener genética y/o analítica positiva,

De esos 64 pacientes, 21 (32%) han presentado manifestaciones clínicas típicas de porfiria aguda intermitente, como dolor abdominal, estreñimiento, taquicardia,

etc, pero no han presentado polineuropatía sensitivo motora. Los restantes 43 pacientes (68%) han presentado además de la clínica mencionada polineuropatía.

Durante su estudio se les practicaron las determinaciones analíticas habituales y especiales que fueron precisas, incluyendo estudio de LCR, EEG, TAC, RMN y SPECT.

De forma sistemática, se realizó la determinación cuantitativa de PBG, ALA, porfirinas en orina de 24 horas y en heces según técnicas habituales<sup>16-18</sup>. Las orinas de color normal siempre fueron expuestas a la luz solar y en muchos casos cambiaron a rojo. En algunos se determinó la actividad de la PBG-D, valorándose como portadores latentes seguros los que presentaban una actividad de URO-S inferior al 60 % y como probable la inferior al 70 %.

Desde 1998 se ha realizado estudio genético a 62 miembros de estas familias en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica de nuestra comunidad.

Cuando fue posible se realizó un estudio electromiográfico a los pacientes.

Desde un punto de vista clínico, y con el fin de analizar mejor los resultados, los pacientes que sufrieron polineuropatía han sido clasificados en 3 grupos de acuerdo con la severidad y siempre en su primer brote de polineuropatía. El Grupo 1 (la polineuropatía mas grave) incluye pacientes con paresia muscular severa (menor o igual que 2/5). El Grupo 2 (polineuropatía moderada) incluye pacientes con paresia muscular moderada (entre 3-4/5) y el Grupo 3 (polineuropatía leve) incluye pacientes con afectación motora también leve (4+/5) o solo molestias subjetivas.

También diferenciaremos en el tiempo dos momentos en el estudio clínico y electromiográfico de los pacientes, con independencia del grado de severidad de la polineuropatía, uno el momento agudo (durante el primer brote de polineuropatía o hasta 2 meses después del comienzo de la clínica) y otro crónico (cuando el paciente se encuentra ínter crisis y ha pasado al menos un año desde el inicio de la polineuropatía)

Los electromiogramas realizados a los distintos pacientes también lo fueron en el momento agudo y el crónico. Se realizaron, de igual modo, EMG a portadores asintomáticos. Se realizaron con control de temperatura y con electromiógrafos marca Viking modelo Nicolet y marca Oxford modelo Synergy.

Los estudios electromiográficos realizados han sido:

- A. Estudios rutinarios en fibras motoras de nervio periférico<sup>19</sup>. Se han llevado a cabo en músculos proximales (deltoides, trapecio y recto femoral) y músculos distales (Abductor 5° dedo y extensor corto de los dedos), permitiendo por ello distinguir entre afectación proximal y distal así como determinar la extensión de la polineuropatía.
- B. Medida de los potenciales de acción sensitivos ortodrómicos del nervio mediano y cubital y orto y antidrómicos del nervio sural<sup>20</sup>.
- C. Estudios de transmisión neuromuscular, utilizando estimulación repetitiva a baja frecuencia (3 Hz) y alta frecuencia (30 Hz).

## Resultados

Cuando analizamos los datos de los pacientes que presentaron polineuropatía en el momento agudo (43 en total), encontramos manifestaciones motoras en 36 pacientes (84%), con afectación de predominio proximal en 24 (66%) y de predominio distal en 12 (34%). Al ver la distribución de los pacientes según la clasificación clínica antes descrita encontramos que en el Grupo 1 se incluyen 12 pacientes con paresia muscular generalizada severa (Menor o igual que 2/5). El grupo 2, 17 pacientes con paresia muscular moderada (Entre 3-4/5) y el grupo 3, 14 pacientes con afectación motora leve (4+/5) o solo molestias subjetivas.

Manifestaciones sensitivas aparecieron en 39 pacientes (90%), de los cuales hubo afectación de predominio proximal en 23 (59%) y de predominio distal en 16 (41%). Si analizamos las alteraciones sensitivas según los grupos clínicos, vemos que las presentaron 12 pacientes del grupo 1 (100%), 15 del grupo 2 (88%) y 12 del grupo 3 (85%). Las alteraciones sensitivas fueron del tipo de las parestesias fundamentalmente distales y dolores en masas musculares sobre todo proximales. Cuando se le exploraba la sensibilidad, solo 27 pacientes presentaban hipoestesia (62%), 14 de predominio proximal y 13 de predominio distal. En los primeros años, dos pacientes

tuvieron afectación de la musculatura respiratoria, precisando por ello intubación orotraqueal. Fallecieron semanas después en cuidados intensivos por infecciones nosocomiales.

Con respecto al sexo, de los 92 pacientes afectados de PAI, 48 son mujeres (52%) y 44 son hombres (48%). Sin embargo la distribución por sexos de los 43 que han presentado polineuropatía sensitivo motora es de 28 mujeres (66%) y 14 hombres (33%)

La edad media del primer brote de porfiria, independientemente de la sintomatología, fue de 33,3 años en hombres y 24,2 años en mujeres, mientras que la edad media a la que se tuvo el primer brote de polineuropatía sensitivo motora fue de 37,7 años para hombres y 27,5 años para mujeres.

El primer brote de polineuropatía coincidió con el primer brote de PAI en la vida del paciente en 36 casos (83%).

En 13 casos (30%) de los 43 que presentaron polineuropatía, tomaron fármacos porfiríogenicos unos días antes de la crisis.

Dieciocho casos (41%) tuvieron su primera crisis en temporada de invierno (diciembre-febrero), y los otros 25 pacientes la tuvieron en los restantes meses.

De todos los pacientes con clínica, 12 presentaron la polineuropatía motora mas grave asociada a SIADH e hiponatremia con disminución del nivel de conciencia De los 43 pacientes con polineuropatía, 41 (95%) presentaron orinas rojas o que se tornaban rojas con la exposición al sol de las mismas.

Desde el inicio de los primeros síntomas del brote hasta que aparece la polineuropatía hay una latencia de media de 14,3 días.

Con respecto a la duración de la clínica de la polineuropatía es variable, en 17 pacientes del grupo 1 y 2 que se trataron con sobrecarga hidrocarbonada exclusivamente, la recuperación media hasta alcanzar un estado autosuficiente y con limitaciones mínimas fue de 2,7 meses, mientras que en los 12 restantes del grupo 1 y 2 que se trataron además con hematina, la recuperación media fue de 27 días.

En 8 de los pacientes que sufrieron polineuropatía se realizo punción lumbar en el momento agudo, sin encontrar en ninguno de ellos disociación albumino-citológica. En todos ellos el resultado del examen del líquido cefaloraquídeo fue normal.

En el momento agudo, se le realizo a 3 pacientes RNM lumbar de plexo lumbosacro con gadolinio, sin encontrar signos inflamatorios en la misma.

En estadio crónico, la clínica que presentan los pacientes suele ser leve y mixta, de predominio sensitivo, a pesar de las alteraciones subjetivas.

Once pacientes (25%), como secuela presentan debilidad leve. Esta es de predominio proximal en 4 y sobre todo de predominio distal, en 7 pacientes. En 4 de ellos encontramos como dato a reseñar una mano típica caracterizada por la rotación interna del dedo pulgar, poniéndose el plano de la uña de este dedo paralelo al resto de los dedos, originado un profundo surco a nivel del primer espacio interdigital, denominándola mano porfírica<sup>1</sup> (Fig. 4).

Las secuelas sensitivas del tipo de las parestesias dístales e hipoestesia distal son mas frecuentes, apareciendo en 17 pacientes (40%).

Si analizamos la clínica presente en el estadio crónico en función de los tres grupos clínicos en que han sido divididos los pacientes, vemos que en el grupo 1 hay 8 pacientes con debilidad (66%), 4 con mano porfírica (33%) y otros 8 presentan alteraciones sensitivas (66%), en el grupo 2 presentan 3 pacientes alteraciones motoras (18%) y sensitivas 6 (35%) y en el grupo 3 no hay ningún paciente con alteraciones motoras y 3 con alteraciones sensitivas (21%)

El estudio electromiográfico se realizo en 42 pacientes, 32 en fase aguda y 34 en fase crónica. Las alteraciones fueron mas evidentes cuantitativa y cualitativamente en el grupo 1 (el mas grave), siendo por el contrario menos evidentes en el grupo 3.

Desde el punto de vista motor, lo que encontramos en el momento agudo es un patrón de denervación, con abundantes fibrilaciones y patrón pobre de máximo esfuerzo y alto porcentaje de potenciales polifásicos de unidad motora, siendo estas alteraciones mucho mas evidentes en la musculatura proximal.

Sin embargo, en un estadio crónico, los hallazgos electromiográficos son bastante diferentes, en los músculo proximales se suele encontrar alteraciones muy poco floridas, como aumento del porcentaje de potenciales de acción polifásicos y prácticamente no hay denervación, mientras que en los musculatura distal si hay una clara evidencia de una reducción en el número de potenciales de unidad motora.



Fig. 4.

#### **Mano porfírica**

En la tabla II recogemos las alteraciones electromiográficas motoras de los distintos paciente explorados, desglosando las alteraciones electromiográficas según los 3 grupos clínicos antes mencionados, si se realizaron en un momento agudo o crónico y diferenciando entre musculatura proximal y distal.

Se realizo estudio de transmisión neuromuscular con estimulo repetitivo a baja y alta frecuencia a 4 pacientes, sin encontrar alteraciones en ninguno de ellos.

En los estudios sensitivos, en fase aguda, vemos que aparecen alteraciones electromiográficas en 19 pacientes (59%), consistentes en una disminución de la amplitud del potencial evocado sensitivo o registros polifásicos, mientras que de forma crónica lo que encontramos es una alteración axonal y desmielinizante de predominio distal en 10 pacientes (30%).

En la tabla III recogemos las alteraciones electromiográficas sensitivas diferenciando entre estadio agudo y crónico y los 3 grupos clínicos antes mencionados.

Tabla II.

**Hallazgos de EMG.**

HALLAZGOS	EMG	ESTUDIOS EN EL MOMENTO AGUDO n=32						ESTUDIOS EN EL MOMENTO CRONICO n=34					
		GRUPO 1 n=11		GRUPO 2 n=12		GRUPO 3 n=9		GRUPO 1 n=9		GRUPO 2 n=14		GRUPO 3 n=11	
		Prox	Distal	Prox	Distal	Prox	Distal	Prox	Distal	Prox	Distal	Prox	Distal
Actividad de denervación		7	4	7	3	4	3	2	3	1	2	1	1
Patrón de máximo esfuerzo pobre		8	6	7	5	3	2	3	5	1	3	1	3
Aumento de duración del PUM		3	4	3	3	2	1	3	3	1	3	1	1
Baja amplitud del PUM		5	2	4	3	2	2	2	4	4	2	3	0
Alta amplitud del PUM		1	3	0	1	0	0	2	5	2	3	1	2
PUM polifásicos		9	4	7	4	5	2	4	6	4	4	3	2
Latencias distales prolongadas o disminución de la velocidad de conducción		3	1	3	1	1	0	3	4	1	2	1	1

También se realizó estudio electromiográfico a 11 de los 28 portadores asintomáticos, siendo el electromiograma anormal en sólo 3 de ellos. Lo encontrado fue una polineuropatía leve axonal y desmielinizante sensitivo-motora y de predominio distal.

## Discusión

Como hemos visto, en nuestra serie hay un alto porcentaje de pacientes con polineuropatía clínicamente definida, un 68%. Incluimos pacientes con polineuropatía

Tabla Iii.

**Hallazgos de EMG.**

	ESTUDIO EN EL MOMENTO AGUDO n=32			ESTUDIO EN EL MOMENTO CRONICO n=34		
	GRUPO 1 n=11	GRUPO 2 n=12	GRUPO 3 n=9	GRUPO 1 n=9	GRUPO 2 n=14	GRUPO 3 n=11
Abolición o disminución del PAS	8	7	4	4	4	2
Disminución de la velocidad de conducción.	2	1	1	5	3	2

desde severa a muy leve. Cuando nos referimos a pacientes con tetraplejía el porcentaje disminuye al 27%.

La clínica de la polineuropatía en el brote agudo es de predominio motor y de carácter proximal, fundamentalmente en extremidades superiores y con disminución o abolición de los reflejos osteotendinosos de forma proporcional a la gravedad de la paresia. En nuestra casuística es frecuente encontrar pacientes con una debilidad muy importante de extremidades, sin poder levantarse de la cama o comer, y que sin embargo conservan la movilidad de las manos o los pies. Además no es frecuente que afecte a la musculatura respiratoria o a los pares craneales.

Como hemos visto, en nuestra serie, la polineuropatía es mas frecuente en mujeres, fenómeno que se puede explicar bien por alteraciones hormonales<sup>21-23</sup>, ya que es mas frecuente que se produzca un brote de PAI en la fase lútea del ciclo menstrual<sup>24</sup> o bien porque tomaran mas analgésicos porfiriogenicos por dismenorrea.

En nuestra serie, el mejor predictor de crisis aguda de polineuropatía es el curso clínico secuencial de dolor abdominal, psicosis, convulsiones y SIADH con hiponatremia y alteración de conciencia. No hemos encontrado otros marcadores clínicos que puedan predecir la aparición de la polineuropatía. Las orinas oscuras y el dolor abdominal estuvieron presentes en casi todos los pacientes (95% y 92% respectivamente).

Los ataques agudos fueron mas frecuentes en invierno, y creemos que es debido a que en ese periodo se consumen mas analgésicos y otros fármacos porfiriogénicos por patología estacional.

El pronóstico de los pacientes a los cuales se le administro hematina frente a aquellos que se trataron con sobrecarga de hidratos de carbono es muy distinto. En los primeros el tiempo que paso desde el inicio de la clínica hasta la curación fue de 27 días, mientras que en los segundos fue de 2,7 meses. Además, el pronóstico es mejor cuando mas temprano se paute el tratamiento<sup>25-28</sup>, por lo tanto ante un brote moderado de porfiria o ante síntomas tempranos de polineuropatía se debe administrar el fármaco.

Las alteraciones electromiográficas, consistentes en fibrilaciones en musculatura proximal con normalidad en la velocidad de conducción, sugieren la posibilidad de que el daño inicial se encuentre fundamentalmente a nivel de raíz motora y/o de la motoneurona. No hemos podido demostrar alteraciones en la transmisión de la placa motora en los estudios de estimulación repetitiva realizados, a diferencia de otras series<sup>28</sup>

Las alteraciones sensitivas, del tipo de las disestesias o dolores en masas musculares proximales son muy frecuentes en fase aguda, aunque luego no haya una traducción electromiográfica.

Los hallazgos iniciales, que consisten fundamentalmente en potenciales de acción sensitivos abolidos o disminuidos en amplitud, con latencias normales sugieren alteración en la raíz y/o ganglio dorsal

En la fase crónica, las alteraciones son ya menos frecuentes, mas leves, con afectación axonal y desmielinizante y de predominio distal, traduciendo un daño axonal con regeneración Walleriana posterior.

Cuando se hizo punción lumbar no había alteración en el LCR, lo que va a favor de un origen producido por un daño metabólico proximal, y no por un daño inflamatorio. Corroborra este dato el que no haya alteraciones de señal en las RNM de raíces con gadolinio realizadas en el momento agudo.

Por otro lado, en nuestra casuistica consideramos que el diagnostico presintomático resulta esencial. Cuando se informa a los pacientes y éstos evitan los

factores precipitantes, sólo el 10-20% presentan crisis agudas, y en un 50% la sintomatología es más leve. La identificación de una mutación con ‘efecto fundador’ entre las familias murcianas afectadas de PAI simplifica el estudio genético, convirtiéndolo en el método de diagnóstico presintomático de elección en el futuro.

Es muy importante también el control adecuado de estos pacientes en Unidades Específicas, ya que en nuestra comunidad, en los últimos años han descendido los ingresos por crisis de PAI, gracias a los estudios de los familiares, al seguimiento que se hace de los mismos y a la instauración de medidas preventivas.

## Bibliografía

1. Fernández-Barreiro A, Carmena-Rodríguez R, Martínez-Hernández P. La porfiria aguda intermitente en la región de Murcia. *Neurología* 1993; 8: 99-104.
2. Fernández-Barreiro A, et al. Porfiria aguda intermitente en la Comunidad Autónoma de Murcia. XXXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 1987; 2 (Supl 1).
3. Waldenstrom J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med* 1957;22:758-769.
4. Waldestrom J, Haeger-Aronsen B. The porphyrias. A genetic problem. *Prog Med Genet* 1967;5:58-101.
5. Bottomley SS, Bonkowsky HL, Kreimer- Bimbaum M. The diagnosis of acute intermittent porphyria: usefulness and limitations of the erythrocyte uroporphyrinogen I synthase assay. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 133-9.
6. Grandchamp B, De Verneuil H, Beaumont C, Chretien S, Walter O, Nordmann Y. Tissuespecific expression of porphobilinogen deaminase. Two isoenzymes from a single gene. *Eur J Biochem* 1987; 162: 105-10.
7. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordman Y. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly Ws, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited Disease*, 7th Ed. Vol.2. New York: Mc Graw-Hill 1995:2103-2160.
8. Gajdos A, Gajdos M. *Porphyries et porphyrines*. Biochimie et clinique. Paris: Masson; 1969.
9. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyries. In Stanbury JB, ed. *The metabolic basis of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill; 1988.
10. Fernández-Barreiro A. Contribución al estudio de las alteraciones neurológicas de la porfiria aguda en la región de Murcia [tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia;1983.
11. Tschudy DP, Valsamins H, Magnussenc. Acute intermittent porphyria. Clinical and selected research aspects. *Ann Intern Med* 1975;83:851-864.
12. Bonkowsky H, Sehody W. Neurologic manifestations of acute porphyria. *Semin Liver Dis* 1982; 2: 108-24.

13. Yeung-Laiwah AC. Autonomic neuropathy in acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1025-30.
14. Meyer UA, Lindberg RLP, Schuurmans MM. Acute Porphyrrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998;18:43-52
15. Fernandez Barreiro A, Guillen Navarro E, Tortosa Conesa D. Estado actual de la porfiria aguda intermitente en la region de Murcia. *Rev Neurol* 2004;38 (9):895-896
16. Pierach CA, Cardinal R, Bossemair I, Watson CJ. Comparison of the Hoesch and Watson-Schwartz test for urinary porphobilinogen. *Clin Chem* 1977;23:1666-1668.
17. Manzerall D, Granick S. The occurrence and determination of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* 1956;219:435-446.
18. Davis JR, Adelman SL. Urinary delta-aminolevulinic acid (ALA) levels in lead poisoning. I. A modified method for the rapid determination of urinary delta-aminolevulinic acid using disposable ion-exchange chromatography columns. *Arch Environ Health* 1967;15:53-59.
19. Kimura J. Principles of nerve conduction studies in electrodiagnosis. En: Kimura J. *Diseases of nerve and muscle*. Philadelphia: FA Davis, 1984; 83-141
20. Gilliat RW, Sears TA. Sensory nerve action potentials in patients with peripheral nerve lesions. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*. 1958;21:109-118
21. Brodie MJ, Moore MR, Thompson CG, et al. Pregnancy and the acute porphyrias. *Br J Obstet Gynecol* 1977;84:726-731
22. Welland FH, Hellman EJ, Gaddis EM, et al. Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. I. The effects of diet. *Metabolism* 1964;13:232-250
23. Levit EJ, Nodine JH, Perloff WH. Progesterone-induced porphyria. *Ann J Med* 1957;22:831-3
24. Kappas, A., Sassa, S., and Anderson, K. E. The porphyrias. En: Stanbury, J. B., Wyngaarde, J. B., Fredrickson, D. S, et al (eds.): *The metabolic Basis of inherited disease*. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1983, p.1301.
25. Bonkovsky HL, Tschudy DP, Collins A. Repression of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A* 1971; 68:2725
26. Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, et al. Hematin therapy for acute porphyria. *Medicine* 1979;58:252
27. Watson CJ. Hematin and porphyrin. *N.Engl.J.Med.* 1975; 293:605
28. Danuta W, Nieiadomska M, Kostrzewska E. Porphyrin polyneuropathy and its pathogenesis in the light of electrophysiological investigations. *J Neurol Science* 1978; 35:243-256.



# Formas desmielinizantes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

O. Combarros

Servicio Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

## Resumen

La forma desmielinizante de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) se caracteriza por velocidad de conducción del nervio mediano  $\leq 38$  m/seg, amplitud normal del potencial nervioso motor y desmielinización segmentaria e hipertrofia de las células de Schwann en la biopsia del nervio sural. Atendiendo al modo de transmisión hereditaria, la clasificación genética de CMT desmielinizante incluye a mutaciones en 9 genes diferentes. La forma autosómica dominante (CMT1), que es la más frecuente, generalmente se debe a una duplicación (CMT1A) o delección (neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión o NHVP) del gen PMP22. Otras causas menos frecuentes de la forma autosómica dominante son las mutaciones puntuales de los genes PMP22, Po, EGR2 y LITAF. La mutación puntual en la conexina 32 da lugar a la forma dominante ligada al cromosoma X. La forma autosómica recesiva está causada por mutaciones puntuales en los genes GDAP1, MTMR2, SBF2, NDRG1 y periaxina. Aproximadamente una cuarta parte de los casos esporádicos de CMT desmielinizante se deben a una duplicación (CMT1A) o delección (NHVP) de novo del gen PMP22.

Palabras clave: Charcot-Marie-Tooth, mielina, desmielinización, duplicación, delección, gen PMP22

## Summary

The demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is characterized by nerve conduction velocity of 38 m/s or less in the median nerve, normal motor action potential amplitude, and segmental myelin loss with myelin sheath hypertrophy in sural nerve biopsy. Genetic classification of the disease based upon mode of transmission comprises mutations in 9 different genes. The predominant cause of autosomal dominant form of demyelinating CMT (CMT1), which is the most common form of the disease, is an alteration of peripheral myelin protein PMP22 dosage by DNA duplication (CMT1A) or DNA deletion (hereditary neuropathy with liability to pressure palsy or HNPP). In addition, point mutations within PMP22, myelin protein zero (Po), early growth response gene 2 (EGR2), or lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  (LITAF) cause autosomal dominant CMT1. Point mutations within connexin 32 (Cx32) cause the X-linked dominant demyelinating CMT. Point mutations in ganglioside induced differentiation associated protein 1 (GDAP1), myotubularin related protein (MTMR2), SET binding factor 2 (SBF2), N-myc downstream regulated gene 1 (NDRG1), and periaxin leads to the autosomal recessive demyelinating CMT disease. Approximately one quarter of the sporadic cases of demyelinating CMT are due to de novo CMT1A duplication or HNPP deletion.

Key words: Charcot-Marie-Tooth, myelin, demyelination, duplication, deletion, PMP22 gene

## Introducción

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es la neuropatía periférica hereditaria más frecuente. Atendiendo a criterios neurofisiológicos e histopatológicos la enfermedad de CMT se clasifica en dos grupos principales, indistinguibles entre sí desde el punto de vista clínico: la forma desmielinizante de CMT muestra una velocidad de conducción del nervio mediano igual o inferior a 38 m/s con amplitud del potencial nervioso normal, y desmielinización segmentaria y proliferación de las células de Schwann en la biopsia de nervio; por el contrario, la forma axonal de CMT cursa con velocidad de conducción nerviosa normal o ligeramente enlentecida, amplitud disminuída del potencial de acción nervioso y pérdida de fibras nerviosas en la biopsia. En función del patrón de herencia y de las alteraciones genético-moleculares encontradas, es posible clasificar a la enfermedad de CMT desmielinizante en varios subgrupos (Tabla I).

### **CMT desmielinizante con herencia autosómica dominante (CMT1)**

La mutación genética más frecuente (alcanza hasta el 70% de todos los casos en algunas series) consiste en una duplicación de 1,5 megabases (17p11.2-12) que engloba el gen de la proteína de la mielina PMP22 (CMT1A) 1. Curiosamente la delección de esta región acompaña a la neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHVP) (v. más adelante). Duplicación y delección son ocasionadas por un fenómeno de recombinación desigual ocurrida en los gametos de un ancestro, que casi siempre es paterno. La presencia de unas secuencias muy homólogas, denominadas CMT1A-REPs, que flanquean proximal y distalmente la región duplicada, explican esta recombinación génica. En pacientes aislados sin duplicación se han descubierto mutaciones puntiformes en el gen de PMP22. La función de PMP22 en el SNP es desconocida, aunque su baja concentración sugiere

que no tiene una función estructural y que, en cambio, puede jugar un papel regulador del ciclo celular o en la adhesión entre los axones y la célula de Schwann. En biopsias de nervio se ha demostrado que el RNAm del gen PMP22 está incrementado en CMT1A, sugiriendo que la desmielinización propia de la

Tabla I

**Clasificación genético-molecular de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) desmielinizante**

---

**CMT con transmisión AD (CMT1)**

Duplicación PMP22 (CMT1A)  
Mutación puntual PMP22  
Mutación puntual Po  
Mutación puntual EGR2  
Mutación puntual LITAF/SIMPLE

---

**CMT ligada al sexo (CMT1X)**

Mutación puntual Cx32

---

**Enfermedad de Dejerine-Sottas (EDS) y Neuropatía hipomielinizante congénita (NHC)**

Mutación puntual PMP22  
Mutación puntual Po  
Mutación puntual EGR2

---

**Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHVP)**

Deleción PMP22

---

**CMT con transmisión AR**

Mutación puntual GDAP-1  
Mutación puntual MTMR2  
Mutación puntual SBF2  
Mutación puntual NDRG1  
Mutación puntual Periaxina

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; Cx, conexin 32; EGR, early growth response 2; GDAP 1, ganglioside induced differentiation associated protein 1; LITAF/SIMPLE, lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  factor/ de small integral membrane protein of the lysosome/late endosome; MTMR2, myotubularin related protein; NDRG1, N-myc downstream regulated gene 1; PMP22, peripheral myelin protein 22; PO, proteína P cero de la mielina; SBF2, SET binding factor 2.

enfermedad es consecuencia de un fenómeno de incremento de dosis génica. Mutación puntiforme o duplicación probablemente actúan alterando la estequiometría macromolecular de las membranas del nervio periférico.

Ocasionalmente la enfermedad va ligada a mutaciones puntiformes del gen de la proteína Po de la mielina. Po constituye el 50% del contenido proteico del SNP y su función probablemente sea la unión de proteínas de la misma clase (homofilia) entre láminas mielínicas adyacentes. Las mutaciones de Po alteran la estructura terciaria de su dominio extracelular, originando una mielina insuficientemente compactada, responsable de la desremielinización de la enfermedad. Otros genes implicados son el EGR2 (*early growth response protein 2*) que induce la expresión de proteínas necesarias para la formación y mantenimiento de la vaina de mielina, y el LITAF (*lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor- $\alpha$  factor*), también conocido como SIMPLE (small integral membrane protein of the lysosome/late endosome) y que interviene en las vías de degradación de proteínas<sup>1</sup>.

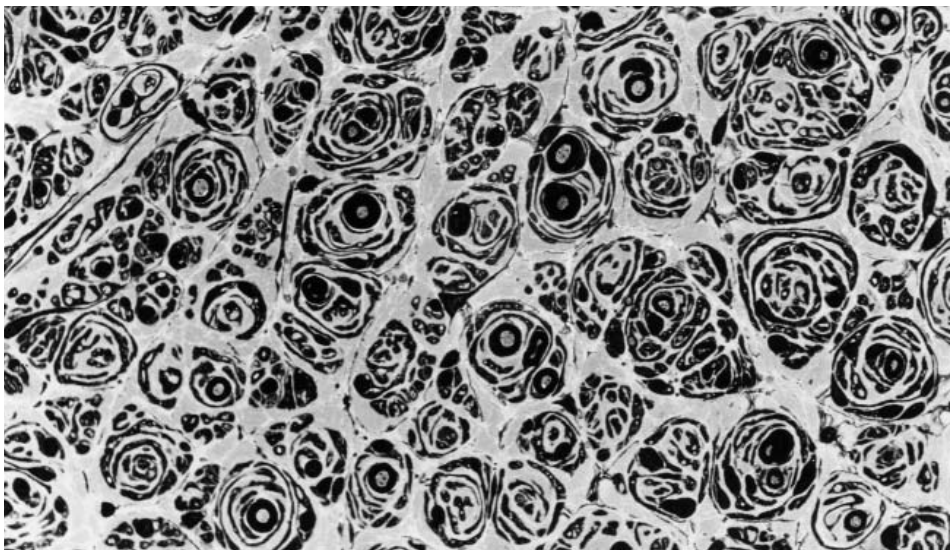


Figura 1

Corte semifino del nervio sural de un enfermo con CMT1A. Hay una pérdida acusada de fibras mielínicas, y en las que persisten se observa una proliferación de las células de Schwann en bulbo de cebolla.

Las biopsias de nervio sural ponen de manifiesto la pérdida de fibras mielinizadas, desmielinización segmentaria y proliferación de las células de Schwann en bulbo de cebolla (Figura 1). La pérdida axonal justifica la semiología polineuropática, y la proliferación schwanniana, el engrosamiento de los nervios. El enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa se correlaciona con los fenómenos desmielinizantes.

Los síntomas aparecen en la primera década de la vida, pero un estimable número de pacientes que ya presentan signos de la enfermedad están asintomáticos. Los

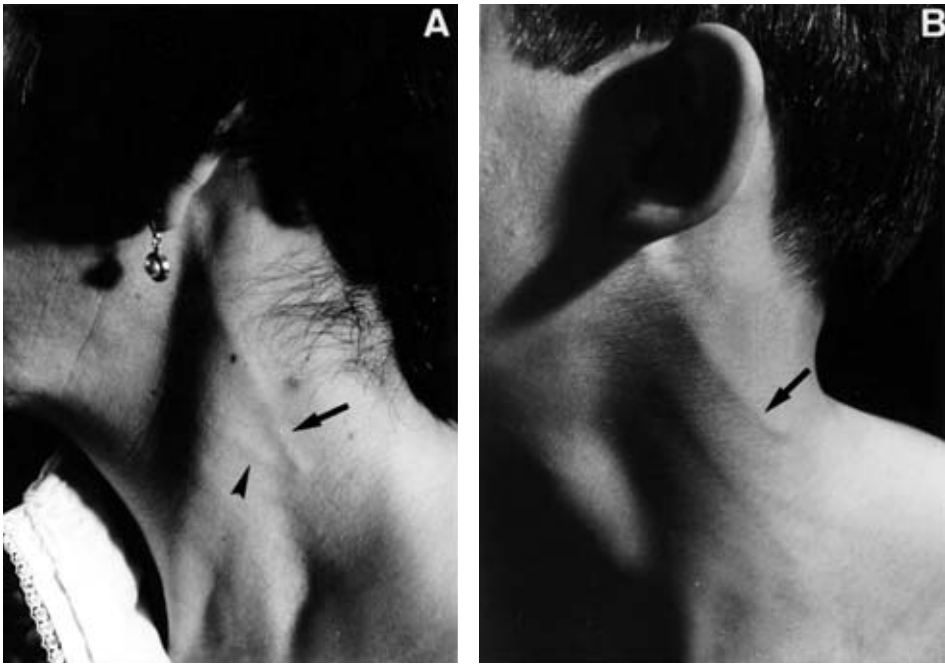


Figura 2  
Engrosamiento de los nervios auriculares en dos enfermos (hijo y madre) con CMT1A. En A se comprueba que el nervio auricular (flecha) emerge por detrás del músculo esternocleidomastoideo, en el punto de intersección del borde posterior de este músculo y una línea que une la apófisis mastoideas y el centro de la clavícula. En B se observa, además, el engrosamiento de la rama horizontal del nervio auricular (flecha).

signos más frecuentes detectados en edades comprendidas entre un mes de vida y los 5 años son arreflexia en miembros inferiores y dificultad en la marcha de talones, seguidos con menor frecuencia de engrosamiento de nervios periférico, atrofia de músculos intrínsecos del pie, garra dedos pie, pie cavo o varo, acortamiento del tendón aquileo y debilidad peroneal<sup>2</sup>. La deformidad de los pies y la torpeza para la marcha suelen ser los síntomas iniciales. El cuadro establecido se caracteriza por pie cavo, amiotrofia distal de las piernas y, a veces, de las manos, hipoestesia en calcetín y guante, arreflexia generalizada y engrosamiento de los nervios (Figura 2). La amiotrofia de las piernas suele predominar en la musculatura peronea; en ocasiones, la amiotrofia de las piernas y del tercio inferior de los muslos es muy acusada y confiere un aspecto característico de botella de cava invertida ("patas de cigüeña"). El cuadro clínico suele ser más grave cuando la base molecular de la enfermedad es una mutación puntiforme de Po o PMP22.

La prueba diagnóstica esencial es la determinación de la velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva, que está sistemáticamente enlentecida, por debajo de los 38 m/seg para el nervio mediano, independientemente de la edad y duración de la enfermedad<sup>3</sup>. La debilidad en los músculos distales de miembros inferiores es una consecuencia de la reducción de la amplitud de los potenciales de acción motores y no del enlentecimiento de la VCM, es decir que la debilidad muscular es paralela al grado de degeneración axonal secundaria a la desmielinización<sup>4</sup>. La duplicación o las mutaciones génicas puntuales pueden detectarse mediante técnicas de genética molecular. El diagnóstico diferencial se plantea con otras neuropatías desmielinizantes crónicas, que habitualmente son esporádicas. La lentificación uniforme y universal de la velocidad de conducción y la ausencia de cronodispersión de los potenciales motores distales es un rasgo distintivo de CMT1 frente a las neuropatías desmielinizantes adquiridas donde las alteraciones neurofisiológicas varían de unos nervios a otros.

La enfermedad sigue un curso muy lento y compatible casi siempre con un régimen de vida normal. Las deformidades de los pies deben corregirse precozmente con medidas ortopédicas conservadoras y, eventualmente, con cirugía ortopédica.

Los modelos transgénicos murinos con incremento del número de copias del gen PMP22 (ratas CMT1A), desarrollan una neuropatía desmielinizante similar a la humana. Sereda et al.<sup>5</sup> administrando diariamente progesterona que eleva los niveles de PMP22 en los nervios ciáticos, consiguieron obtener en ratas CMT1A una neuropatía clínicamente más grave e histopatológicamente con una mayor afectación de la célula de Schwann. Por el contrario, con la administración de un antagonista del receptor de la progesterona, la onapristona, se redujo la sobreexpresión de PMP22 y mejoró el fenotipo en ratas. Por ello, el receptor de la progesterona de la célula de Schwann es una diana terapéutica prometedora para la forma desmielinizante de CMT. Passage et al.<sup>6</sup> trataron modelos murinos de CMT1A con ácido ascórbico que es necesario para la mielinización del sistema nervioso periférico, y lograron una reducción en los niveles de PMP22 y una mejora en la mielinización del nervio periférico. Por ello, también el ácido ascórbico podría pronto ser incluido en ensayos clínicos humanos.

## **CMT desmielinizante ligada al cromosoma X (CMT1X)**

Característicamente el fenotipo es más grave en el varón que en la mujer 1. La afección de los reflejos miotáticos es más tardía que en CMT1. Los estudios de la velocidad de conducción nerviosa determinan valores "intermedios" (entre 25 y 40 m/s para el nervio mediano) en los varones y valores "normales" en las mujeres. El rasgo genealógico distintivo de CMT1X es una herencia oblicua dominante sin transmisión varón-varón, aunque este aspecto sólo es posible apreciarlo en árboles genealógicos informativos. En la práctica clínica la constatación de una herencia ligada al sexo se ha facilitado con la demostración de mutaciones puntiformes en el gen de conexina 32 (Cx32), que es un componente de los canales de unión intercelular tipo gap. La biopsia de nervio demuestra lesiones comparables a CMT1.

## **Enfermedad de Dejerine-Sottas (EDS) y neuropatía hipomielinizante congénita (NHC)**

La nosología de la EDS es una cuestión controvertida. Es clásico adscribir el epónimo para casos con las siguientes características: inicio infantil, herencia autosómica recesiva, fenotipo de CMT grave, pupila de Argyll-Robertson, escoliosis, acusadísima disminución de la velocidad de conducción (<10 m/s), hiperproteorraquia y neuropatía hipertrófica en la biopsia de nervio. En contraste con la EDS, en la NHC no se observan signos histopatológicos de desmielinización sino que existe un fallo primario en la formación de la mielina del sistema nervioso periférico. En casos con ambos fenotipos se han encontrado mutaciones puntiformes heterocigotas de los genes de PMP22, Po y EGR2, indicativas de una herencia dominante, y mutaciones homocigotas de PMP22, Po y EGR2 con ancestros heterocigotos normales, demostrativas de la transmisión recesiva recién referida<sup>1</sup>.

## **Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHVP)**

En la mayor parte de los casos la causa de la NHVP es una deleción de la región duplicada (1,5 mb en 17p11.2) en CMT1A, y excepcionalmente es una mutación puntiforme o una deleción de un par de bases en el gen de PMP22. Queda un pequeño porcentaje de casos cuyo defecto genético está fuera de 17p11.2. La enfermedad se transmite con una herencia autosómica dominante, si bien en el 25% de los casos se trata de una mutación de novo<sup>7</sup>. Los síntomas se inician entre los 10 y los 30 años con parálisis recurrentes provocadas por la presión o traumas triviales. El paciente puede despertarse con una monoparesia que, lejos de ceder en unos minutos, como ocurre con una paresia del sueño, persiste días o semanas. Una presión no excesiva sobre el codo o la nalga, por ejemplo, desencadena una mononeuropatía del nervio cubital o ciático, que característicamente es indolora. No siempre, sin embargo, hay un factor

desencadenante de la parálisis. Es usual detectar signos de polineuropatía en casos asintomáticos, e incluso se han descrito casos con un fenotipo similar al de CMT. El estudio neurofisiológico evidencia un descenso variable de la velocidad de conducción nerviosa, preferentemente en lugares de atrapamiento nervioso (túnel del carpo, codo, cabeza del peroné) o segmentos nerviosos distales<sup>7</sup>; en la fase aguda de parálisis puede haber bloqueo de la conducción. En la biopsia de nervio se observan engrosamientos mielínicos característicos, que en las preparaciones de fibras separadas adoptan un aspecto de salchicha (neuropatía tomacular). Los axones aparecen a menudo comprimidos en el tubo neural por las vainas de mielina engrosadas y redundantes. El mecanismo de la vulnerabilidad nerviosa es desconocido. Se ha propuesto que los

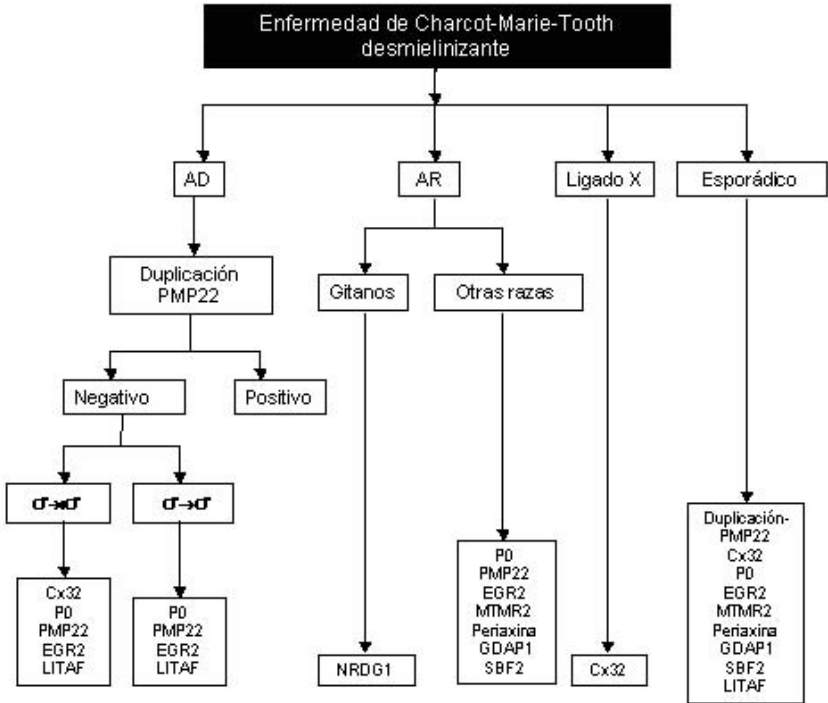


Figura 3

Diagrama de flujo para el diagnóstico molecular de la forma desmielinizante de CMT.

"tomacula", al estrangular el axón, reducen el flujo axoplásmico al extremo de que una compresión extrínseca sea determinante para desencadenar una reducción fisiopatológicamente relevante. El curso clínico es ocasionalmente evolutivo, aunque la esperanza de vida es normal. Los propios pacientes suelen conocer que el tratamiento consiste en prevenir la compresión de los nervios.

## **CMT desmielinizante con herencia autosómica recesiva**

El cuadro clínico acostumbra a iniciarse en la infancia y es más grave que el de CMT1, pero no necesariamente tan grave como en la EDS o NHC. La mutación en el gen *GDAP1* (*ganglioside-induced differentiation-associated protein 1*, que como otras glutatión transferasas tiene una función de destoxificación celular) se distingue por pérdida importante de fibras mielínicas gruesas, con un número variable de clusters de regeneración y bulbos de cebolla. En la mutación del gen *MTMR2* (*myotubularin related protein 2*, que interviene en la transcripción génica), hay plegamientos focales de la mielina. Otros genes implicados son el *SBF2* (*SET binding factor 2*, proteína de señalización intracelular), *NDRG1* (*N-myc downstream-regulated gene 1*, proteína que interviene en la detención del crecimiento y diferenciación celular) y la periaxina (proteína requerida para el mantenimiento de la mielina del nervio periférico)<sup>1</sup>.

## **Estrategia diagnóstica en la CMT desmielinizante**

Desde un punto de vista clínico práctico, la mejor estrategia diagnóstica para la enfermedad de CMT desmielinizante pasa por la historia clínica detallada al probando y al mayor número posible de familiares en riesgo, con el fin de establecer el patrón de herencia de la neuropatía (Figura 3). En la transmisión autosómica dominante debe iniciarse el estudio molecular con la duplicación de *PMP22*; si ésta fuera negativa se

procedería en primer lugar al estudio de mutaciones puntuales del gen Cx32 en caso de ausencia de transmisión hereditaria varón-varón que permitiera sospechar una herencia dominante ligada al cromosoma X, o bien se analizaría el gen Po si existiera transmisión varón-varón en el árbol familiar. Si el patrón hereditario fuera compatible con una transmisión autosómica recesiva, en el caso de estirpes gitanas se comenzaría con el estudio del gen NRDG1, y para las otras razas el estudio molecular se iniciaría con el gen Po. En los casos supuestamente esporádicos por no existir una historia familiar positiva del proceso, es necesario realizar no solo una exploración clínica sino también un estudio neurofisiológico en el mayor número posible de familiares aparentemente sanos del probando, ya que un elevado porcentaje de los portadores de la duplicación y de la delección del gen PMP22 no muestran síntomas ni signos. Si el estudio neurofisiológico no mostrara alteraciones en los familiares en riesgo, entonces el probando con CMT desmielinizante esporádica debiera someterse en primer lugar a un estudio genético para la duplicación o delección PMP22, ya que hasta en una cuarta parte de las ocasiones estas mutaciones aparecen de novo<sup>7</sup> en los casos esporádicos.

## Bibliografía

1. Berciano J, Combarros O. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2004;16:613-22.
2. Berciano J, García A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. *Muscle Nerve* 2003;27:34-9.
3. García A, Combarros O, Calleja J, Berciano J. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with duplication in infancy and early childhood: a longitudinal clinical and electrophysiological study. *Neurology* 1998;10:1061-7.
4. Berciano J, García A, Calleja J, Combarros O. Clinico-electrophysiological correlation of extensor digitorum brevis muscle atrophy in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Neuromusc Disord* 2000;10:419-24.
5. Sereda MW, Meyer Zu Horste G, Suter U, Uzman N, Nave KA. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 2003;9:1533-7.
6. Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004;10:396-401.
7. Infante J, García A, Combarros O, Mateo JI, Berciano J, Sedano MJ, et al. Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve* 2001;24:1149-55.

# Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2

T. Sevilla, J.J. Vílchez

Hospital Universitari La Fe. Valencia, España.

## Resumen

Las neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo 2 o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth axonal (CMT2) son afecciones genéticas caracterizadas por una velocidad de conducción nerviosa superior a 38 m/seg y un perfil histológico con pérdida de axones y signos regenerativos. En nuestro entorno su frecuencia abarca el 20-40 % de todos los CMT. Genéticamente se comportan de manera heterogénea en el modo de transmisión y la variedad de genes implicados. Se expresan bajo un fenotipo CMT genérico tendente a ser más grave y además con formas particulares de inicio en manos, parálisis de cuerdas vocales y con síntomas acropáticos. Se ha establecido una subclasificación según los genes o *loci* identificados: CMT2A, 2B, 2C, etc., que también incluye genes causantes de otras formas de neuropatía como son el P0, GDAP1 y lamina A/C. Algunas proteínas involucradas tienen una función clave en el axón, pero otras se localizan en la célula de Schwann, plasmando la compleja interacción que existe entre ambas estructuras.

Palabras clave: Neuropatías hereditarias motoras y sensitivas, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2, Genética enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

## Summary

The hereditary motor and sensory neuropathies type 2 or axonal Charcot-Marie-Tooth diseases (CMT2) are characterized by nerve conduction velocity above 38 m/sec and an histological profile of axonal loss and regenerative features. They comprise twenty to forty per cent of all CMT according to data from our Country. Genetically they act heterogeneously either in the transmission way and because of the variety of implicated genes. Clinically they express a generic CMT phenotype that tends to severity; in addition there are particular forms starting in upper limbs, with vocal cord palsy and with acropatic features. A sub classification is building up according to the successive reported genes or *loci* implicated: CMT2A, 2B , 2C, etc.; it also included genes related to other form of neuropathies like P0, GDAP1 and lamine A/C. Many of the involved proteins have a key function in the axon but others are localized in the Schwann cell compartment revealing the complex interaction existing between both structures

## Introducción

No sería posible hablar de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2) sin referirnos a la clasificación que se estableció según la velocidad de conducción nerviosa (VC). Uno de los primeros estudios neurofisiológicos manifestando que había al menos dos formas diferentes de la enfermedad lo publicaron Gilliat y Thomas (1957)<sup>1</sup>. Sin embargo tuvo más repercusión el estudio de Dyck y Lambert (1968) que presentaba un análisis prospectivo clínico, genético y electrofisiológico de familias con enfermedad neurológica hereditaria cuya manifestación principal era una atrofia y debilidad neurogénica simétrica<sup>2,3</sup>. Estos autores emplearon por primera vez el término neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo II (NHMS II) en casos con síndrome de Charcot-Marie-Tooth en los que la VC estaba normal o ligeramente disminuida y la patología correspondía claramente con una degeneración axonal. La mayoría de los estudios subsiguientes corroboran claramente tales hallazgos<sup>4,5</sup> y relegaron otros que señalaban que la velocidad de conducción se distribuía de forma continua<sup>6,7</sup>. Esta controversia ha vuelto a surgir recientemente.

## Validez de considerar la existencia de un grupo CMT-intermedio

Si nos hacemos la siguiente pregunta: ¿realmente resulta fácil clasificar a los pacientes con el estudio neurofisiológico?. La respuesta es: no siempre. Pues si bien la mayoría de las familias presentan una VC inferior a 30 m/s o superior a 40 m/s, hay algunas cuya VC se sitúan en la franja "intermedia" y son difíciles de clasificar como CMT1 o CMT2. Los autores<sup>8</sup> que propusieron el término de grupo intermedio para los casos cuya VC se situaba entre 25 m/s y 45 m/s fueron criticados porque su serie seguramente incluía familias con herencia ligada al cromosoma X (CMTX) ya que la proporción hombres-mujeres era de 2:1. Ahora es bien conocida la discordancia de la

VC entre los miembros de algunas familias CMTX, puesto que los hombres suelen tener la VC en el rango CMT1 o intermedio y las mujeres en el rango CMT2.

Otra factor de confusión es el estadio clínico que se haya el enfermo cuando se determina la VC en una neuropatía primariamente axonal o CMT2. Si está muy avanzada existe pérdida importante de fibras mielínicas en la parte distal del nervio, sobre todo las de grueso calibre que conducen más rápidamente y por tanto la VC que se obtiene correspondería a las fibras más finas. En estos casos puede ser orientador comprobar que la amplitud del potencial de acción motor (CMAP) está muy disminuido y, además, si se determina la VC o latencia distal (LD) en nervios más proximales, como por ejemplo el nervio axilar, se obtiene una visión más precisa de la patología de fondo.

Dejando aparte las situaciones anteriormente mencionadas se han descrito familias cuya VC es realmente intermedia, resultando que algunas de ellas tienen un sustrato patológico predominante desmielinizante, en otras es axonal y en algunas otras no está plenamente establecido. Por consiguiente hay una corriente actual que tiende a considerar al CMT intermedio como una situación particular más que una categoría nosológica.

## **Frecuencia de las neuropatías CMT2**

Los estudios epidemiológicos publicados sobre la neuropatía CMT son escasos y resulta difícil establecer una comparación de la tasa de prevalencia entre los dos tipos, debido a diferentes criterios de clasificación y métodos empleados. Para comparar la frecuencia relativa de la CMT1 y la CMT2 debemos ceñirnos a los estudios de series clínicas o epidemiológicos realizados con posterioridad a la clasificación de Dyck y Lambert. En nuestro país el único estudio epidemiológico publicado es el de Combarros et al. en Cantabria<sup>12,13</sup>. Esta serie arroja una prevalencia de 28.2 casos/100.000, la frecuencia relativa de ambos tipos fue muy similar. En la mayoría de las series la frecuencia relativa es mayor para la forma CMT1 (Tabla I).

Tabla I.

**Frecuencia relativa de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth**

AUTORES	Nº CASOS	CMT1 (%)	CMT2 (%)	NMH (%)
Dyck & Lambert 1968	84	72 (90)	8 (10)	4 (5)
Buchthal & Behese 1977	66	25 (39)	39 (61)	2 (3)
Brust et al 1978	88	54 (65)	28 (35)	6 (7)
Harding & Thomas 1980	262	173 (76)	55 (24)	34 (13)
Ben Hamida et al. 1981	38	28(74)	10 (26)	---
Brooks & Emery 1982	47	35 (75)	12 (25)	---
Salisachs 1982	58	43 (79)	15 (21)	---
Harberg & Westerberg	50	29 (42)	28 (58)	---
Bouché et al. 1983	183	55 (46)	64 (54)	13 (10)
Combarros et al 1987	144	78 (54)	66 (46)	---
Nuestra serie 1991	154	90 (58)	40 (26)	24 (16)

CMT1 = Charcot-Marie-Tooth tipo 1  
 CMT2 = Charcot-Marie-Tooth tipo 2  
 NMH = Neuropatía Motora Hereditaria

## Aspectos clínicos del CMT2

Otra pregunta de compleja respuesta es si existen características clínicas más o menos definidas del CMT2 con respecto a CMT1 o una neuropatía idiopática adquirida.

A la cuestión de distinguir un tipo CMT1 de un CMT2 debemos responder que generalmente no se pueden establecer las diferencias entre ambos hasta que no se realiza el estudio neurofisiológico. Sin embargo se pueden apreciar ciertas peculiaridades resultantes del análisis global una serie de casos: 1) el comienzo de los síntomas suele ser más tardío en la CMT2; 2) los nervios periféricos no muestran hipertrofia a la palpación; 3) la debilidad de los músculos de las manos suele ser menor y la de los flexores plantares mayor; y 4) el grado de atrofia en extremidades inferiores suele ser más acusada<sup>5</sup>.

Diferenciar CMT2 de una neuropatía adquirida axonal idiopática en el caso de que no haya historia familiar es muy difícil ya que la CMT2 clínicamente es muy heterogénea. La edad de comienzo varía desde el nacimiento hasta la octava década y el inicio de los síntomas después de los 40 años no es inusual<sup>5</sup>. Los CMT2 suelen tener un inicio más precoz de la enfermedad y más deformidades esqueléticas que las neuropatías axonales adquiridas idiopáticas, menos semiología sensitiva y más alteraciones en los estudios electrofisiológicos (alargamiento de LD en nervio tibial y VC más lenta en el nervio sural)<sup>9</sup>. Hay formas graves de la infancia con enfermedad de CMT2 que se presentan de forma esporádica, generalmente debidas a mutaciones de genes recesivos. Tienen un inicio es muy precoz, a veces con retraso de la marcha y en la infancia temprana ya suelen presentar gran atrofia y debilidad en las manos<sup>10,11</sup>.

Finalmente hay que apuntar que algunas familias CMT2 presentan rasgos muy característicos como inicio de la atrofia muscular en manos o la presencia de una acropatía ulceromutilante. Por suerte, la mayoría de estas formas excepcionales tienen adscrito un gen o un locus por lo que se señalará más adelante a la hora de comentar los diferentes subtipos de CMT2

## Patrón clínico CMT2 general

De lo expuesto se puede trazar el patrón más típico cuyo inicio es en la segunda o tercera década con caídas, tropezones y deformidad de pies, que en los años siguientes desarrollan debilidad y atrofia distal de extremidades inferiores. Las extremidades superiores se afectan en aproximadamente el 50% de los casos y los reflejos disminuyen o desaparecen en extremidades inferiores pero están relativamente preservados en extremidades superiores. La sensibilidad se suele afectar en 2/3 de los casos, y no es llamativa; aunque como veremos determinados fenotipos tienen alteraciones características que nos pueden hacer sospechar la mutación causante.

## Patología

Los cambios patológicos de la CMT2 no han sido analizados de modo tan completo como la tipo 1. Sin embargo se dispone de estudios necrópsicos detallados<sup>14-16</sup>. Los principales hallazgos en los nervios periféricos han sido la pérdida de fibras mielinizadas, particularmente las de mayor diámetro, atrofia axonal y agrupamientos de pequeños clusters regenerantes. No se ha documentado la presencia de cambios hipertróficos<sup>3,17</sup>. Se ha observado un gradiente proximal a distal de pérdida de fibras en el nervio ciático. Se pueden observar pequeños bulbos de cebolla, más visibles al microscopio electrónico. En la médula espinal se ha encontrado degeneración del fascículo gracilis acompañado de gliosis fibrilar<sup>16</sup>. En cuanto a la sustancia gris del asta anterior algunos autores han encontrado pérdida de neuronas motoras a lo largo de toda la médula<sup>14</sup> y otros solo en los niveles lumbar y sacro<sup>16</sup>. Las neuronas motoras mostraban signos de atrofia axonal simple. Los ganglios de las raíces dorsales mostraron una marcada depleción celular y aumento del tejido fibroso. También se observó a este nivel proliferación de las fibras no mielinizadas muy finas que mostraron marañas esféricas, lo que se consideró un fenómeno asociado con regeneración.

## Patrones de herencia y genética molecular

La transmisión en el CMT2 puede ser, al igual que en el CMT1, autosómico dominante, autosómico recesiva y ligada al cromosoma X. Por otra parte se han descubierto numerosos *loci* y genes tanto en las formas dominantes como en las recesivas, generando una subclasificación genética del CMT2 (Tabla II).

Salvo las mutaciones de la proteína cero de la mielina (MPZ) en familias autosómico dominantes<sup>18</sup>, las del gen GDAP1 (*Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1*) en familias autosómicos recesivas<sup>19,20</sup> y la conexina 32 (gen GJB1) en herencia ligada al cromosoma X21, la mayoría de las mutaciones CMT2 se han descrito en escasas familias. Los genes implicados en este tipo de neuropatía actúan a diversas localizaciones del axón: organelas, transporte axonal anterógrado y retrógrado, e incluso hay mutaciones en genes que codifican proteínas mielínicas. Las mayoría de las veces no aparece correlación entre fenotipo y genotipo por lo que solamente comentaremos aquellos fenotipos que tengan una característica peculiar que pueda hacer sospechar o intuir un genotipo determinado.

## Clasificación del tipo CMT2 y fenotipos característicos

### Formas autosómico dominantes

CMT2A: (mutaciones de los genes kinesina<sup>22</sup> y mitofucsina<sup>23</sup>). Las mutaciones de los genes de la kinesina y mitofucsina dan lugar a un fenotipo semejante al que hemos denominado patrón general, las de la mitofucsina afectan al compartimiento anterior y posterior.

CMT2B: (mutaciones del gen RAB7<sup>24</sup>). Las mutaciones de este gen dan lugar a una neuropatía ulcero-mutilante, lo más llamativo es la importante alteración de la sensibilidad con úlceras tróficas en dedos de pies y pies; algunos pacientes pueden tener amputaciones por episodios repetidos de osteomielitis. No presentan síntomas de disautonomía<sup>25</sup>.

Tabla II.

### Clasificación enfermedad de Charcot-Marie-Tooth 2

---

#### CMT Axonal o CMT2

---

##### Dominante

CMT 2A: KIF1B; 1p36  
 CMT 2A: MFN2; 1  
 CMT 2B: RAB7; 3q13-q22  
 CMT 2C: 12q23-q24  
 CMT 2D: GARS; 7p14  
 CMT 2E: Cadena ligera de los neurofilamentos; 8p21  
 CMT 2F: HSPB1; 7q11-q21  
 CMT 2G: 12q12  
 CMT 2I: P0; 1q22  
 CMT 2J: P0; 1q22  
 CMT 2L: 12q24

---

##### Recesiva

AR-CMT2A: Lamina A/C; 1q21  
 AR-CMT2B: 19q13.3  
 AR-CMT + Disfonía: GDA P1; 8q21.1

---

#### Ligada al cromosoma X

Connexina-32

CMT2C. Solo se ha encontrado una familia, además de la afectación de extremidades estos pacientes presentan paresia progresiva de cuerdas vocales, diafragma y músculos intercostales<sup>26</sup>; está identificado el locus pero no el gen<sup>27</sup>.

CMT2D. Se asocia a mutaciones del gen GARS (glicil t-RNA sintetasa)<sup>28</sup>.

La característica diferencial es que se suele iniciar por las extremidades superiores y que es alélica con la neuropatía motora hereditaria (NMH) tipo 5. En una misma familia segregan CMT2D y NMH5, con idénticos haplotipos.

CMT2E. Este tipo se debe a mutaciones en el gen de la cadena ligera de los neurofilamentos (NF-L), el primer gen responsable de CMT2 que se identificó<sup>29</sup>. La clínica en la familia en la que se detectó esta mutación es típica de CMT2.

Posteriormente se encontró una mutación en el gen NF-L en otra familia con VC intermedia<sup>30</sup>. Muy recientemente se han descrito varios casos con mutaciones de novo en pacientes con neuropatías de comienzo precoz y con un fenotipo grave, mostrando la biopsia de un caso hallazgos compatibles con patología axonal y algunos bulbos de cebolla; la VC estaba disminuida en casi todos los enfermos<sup>31</sup>.

CMT2F: Mutación en *heat-shock protein 27*<sup>32</sup>. No características clínicas diferenciales salvo que la mutación también causa NMH.

CMT2G: hallado el *locus* (12q12-q13.3) pero no el gen<sup>33</sup>. No presenta características clínicas peculiares, hay una descripción necrópsica detallada de un caso<sup>16</sup>.

CMT2-P0. Debida a mutaciones del gen de la proteína cero de la mielina. Aunque las mutaciones de este gen se asocian mayoritariamente a un fenotipo CMT1, cuando se expresan en forma CMT2 suelen aparecer patrones muy particulares: 1) una familia descrita inicialmente por Marrosu et al<sup>18</sup> que se presentó con el fenotipo que hemos llamado patrón general; 2) la mutación Thr124Met<sup>34,35</sup> que aparece con un fenotipo muy peculiar, aunque no exclusivo<sup>36</sup>, con inicio tardío en la cuarta o quinta década y que a veces progresa rápidamente hasta incapacitar al enfermo en silla de ruedas; son frecuentes además los dolores lancinantes, alteración de la sensibilidad profunda, sordera y alteraciones pupilares; 3) la anterior mutación se ha encontrado también en estado homocigoto con una neuropatía temprana y afectación de múltiples pares craneales y musculatura y respiratoria, causando el fallecimiento de una paciente por aspiración<sup>37,38</sup>; 4) una familia CMT2 en la que el probando presentaba bloqueos de conducción<sup>39</sup>; 5) una familia con neuropatía axonal casi asintomática en estado heterocigoto y en homocigosis aparece con neuropatía congénita hipomielinizante<sup>40</sup>; y 6) finalmente una familia con fenotipo axonal cuyo inicio supera los 60 años con predominio de síntomas sensitivos<sup>41</sup>. En general las formas CMT2 con mutaciones MPZ son de inicio más tardío y destaca la importancia de los síntomas sensitivos. Por término medio suelen ser más leves que las formas desmielinizantes aunque no es una norma general.

CMT2L: identificado el *locus* (12q24) pero no el gen<sup>42</sup>. Forma típica salvo dos casos que manifiestan también una atrofia de la musculatura proximal.

### Formas autosómico recesivas

AR CMT2A: debido a mutaciones del gen de la lamina A/C<sup>43</sup>. Inicio en la segunda década en la parte distal de extremidades inferiores. Algunos progresan a debilidad cinturas y pérdida de la autonomía, manifiestan escoliosis y una evolución muy rápida<sup>44,45</sup>. Puesto que mutaciones del gen de la lamina A/C también pueden lugar a una miopatía proximal podría pensarse que la debilidad proximal fuese de carácter miopático; no obstante en un caso se realizó biopsia deltoides y determinación de CK que resultaron normales. En otra familia se ha encontrado una mutación responsable de varias alteraciones que incluyeron miopatía proximal, leuconiquia, cardiopatía y fenotipo CMT2<sup>46</sup>.

AR CMT2B: ligada al cr19q13.3. Inicio entre los 23-42, afecta a flexoextensores de pies, afectación de extremidades superiores desde leve a importante<sup>47,48</sup>.

AR CMT2-GDAP 1: la mutación de este gen es la más frecuente de todas las familias con CMT2 y herencia AR. El locus se halló en cuatro familias tunecinas con alto índice de consanguinidad y se denominó tipo CMT4A. Estas familias se clasificaron como desmielinizantes en función de la velocidad de conducción y los hallazgos de la biopsia de nervio<sup>49</sup>. El cuadro clínico era muy grave con inicio alrededor del año de vida e incapacidad en silla de ruedas en la adolescencia. En muchos pacientes no se podía obtener la VC distal y en los casos en los que se registró la media era de 29 m/s, mostrando un potencial de acción motor con amplitud muy disminuida (media de 0,25 ms). En estas familias Baxter et al. hallaron 3 mutaciones diferentes en estado homocigoto del gen GDAP120. Simultáneamente Cuesta et al. encontraron mutaciones de este gen en tres familias españolas, una de ellas consanguínea, que presentaban una forma clínica grave de neuropatía con disfonía y paresia de cuerdas vocales y que había sido clasificada como CMT2 basándose en la biopsia de nervio y la VC (entre 41-46 m/s)<sup>19</sup>. En algunos pacientes españoles tampoco se podía obtener potencial de acción motora distal pero las latencias a músculos proximales eran normales y la biopsia de nervio sugería patología axonal. Es importante señalar que las familias tunecinas y españolas a pesar de clasificarse de diferente forma (desmielinizante y axonal), compartían características comunes como

el padecer una forma clínica muy grave e incluso tener una mutación común (S194X)<sup>19,20</sup>. Es curioso señalar que en una misma familia se han encontrado hermanos con VC normal y disminuida, observando como el paciente que presenta la VC normal tiene un CMAP amplio y el que la tiene disminuida presenta un CMAP muy disminuido de amplitud (0,02)<sup>50</sup>. El que una misma mutación en estado homocigoto de lugar a dos tipos diferentes de neuropatía sería muy difícil de explicar biológicamente, siendo más lógico pensar que la alteración de la velocidad de conducción esté en consonancia con la pérdida masiva de axones mielinizados.

Además, en todas familias españolas se encontraron pacientes con paresia de cuerdas vocales<sup>51</sup>, hallazgo también descrito por otros autores<sup>52,53</sup>. La disfonía puede estar relacionada con el curso y gravedad de la neuropatía puesto que generalmente aparece a partir de la adolescencia y no es exclusiva de esta mutación, se ha encontrado también en CMT asociado a mutación de otros genes<sup>26,54</sup>.

En resumen: 1) es una constante que las mutaciones del gen GDAP1 provocan una neuropatía grave que en muchos casos lleva a la silla de ruedas alrededor de la adolescencia, 2) no está claro que las mutaciones del GDAP1 den lugar a dos fenotipos distintos, los hallazgos neurofisiológicos y patológicos van más a favor de una neuropatía axonal como proceso patológico inicial, aunque no se puede excluir que una patología desmielinizante coexista o contribuya a la patogenia, 3) no hay correlación entre el genotipo y el fenotipo, es decir que no se ha comprobado que determinadas mutaciones produzcan un fenotipo axonal y otras desmielinizante, 4) es muy probable que la paresia de cuerdas vocales esté en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, aunque no se puede descartar que determinados genotipos la predispongan.

Las mutaciones de este gen son relativamente frecuentes en las neuropatías CMT recesivas.

## **CMT2 con herencia ligada al cromosoma X**

Está asociado con mutaciones de la conexina 32. No hay transmisión hombre-

hombre y la enfermedad es más grave en hombres que en mujeres tanto clínica como electrofisiológicamente. Los hombres manifiestan importante debilidad y atrofia distal en extremidades inferiores y superiores hacia los 20 años. Las mujeres pueden estar asintomáticas, aunque en algunas puede ser grave debido al fenómeno de lyonización por inactivación fortuita del cromosoma X<sup>55</sup>. Las velocidades de conducción son generalmente intermedias en los hombres y normales o ligeramente disminuidas en las mujeres. La biopsia muestra predominancia de cambios axonales a pesar del enlentecimiento de la velocidad de conducción<sup>56</sup>.

## Patogenia del CMT2

### Mecanismos que alteran el normal funcionamiento de la neurona

La neurona contiene estructuras comunes a cualquier otra célula como son el núcleo, nucleolo, aparato de Golgi, mitocondrias, lisosomas y citoesqueleto, incluyendo los neurofilamentos y microtúbulos. Así mismo la neurona es una célula dinámica en la que se transporta materiales a las terminales nerviosas (axones y dendritas) para modificar la función de los músculos y otras células. A la vez otros componentes absorbidos por las terminales nerviosas son transportados al cuerpo celular para modificar su metabolismo. Existe pues un transporte axonal anterógrado y otro retrógrado cuya alteración puede tener un efecto deletéreo. El transporte axonal es íntimamente dependiente del metabolismo oxidativo pues cuando los nervios in vitro son sometidos a anoxia (en una atmósfera de nitrógeno), el bloqueo del transporte axoplásmico rápido cae en 10-30 minutos. Otras sustancias requeridas para el transporte axonal son el calcio o el magnesio; en un medio libre de calcio el transporte disminuye en 30 minutos y cesa en 2 horas y media. Altas concentraciones de calcio también pueden bloquearlo. Componentes celulares como los microtúbulos participan activamente en el transporte de sustancias. Las organelas rodeadas de membrana se deslizan a lo largo de los microtúbulos en dirección anterógrada y retrógrada. Hay proteínas

que dirigen el movimiento de las organelas a lo largo de los microtúbulos, como la kinesina que las dirige al extremo distal y la dineína al cuerpo neuronal<sup>57</sup>.

Las anomalías del transporte axonal pueden aparecer: en el lugar donde se organiza la carga, en el transporte anterógrado, al final del axón donde ocurre un giro del transporte y en el transporte retrógrado.

### **Mecanismos de alteración de la función biológica de los genes**

Mutaciones de múltiples genes se han encontrado responsables del síndrome de CMT. La alteración de los mismos ha afectado proteínas constituyentes de la mielina, interacción axón-célula de Schwann, tráfico axonal y transporte de proteínas.

### **Genes que afectan a la mielina**

Los genes que codifican proteínas mielínicas dan lugar a formas desmielinizantes o CMT1. Hay dos excepciones, el gen MPZ y el GJB1.

La mayoría de las mutaciones de la proteína cero dan lugar a una neuropatía desmielinizante pero algunas provocan una neuropatía axonal. No se sabe la razón por la cual esta proteína mielínica provoca una forma de neuropatía axonal, aunque si se conoce su importancia para mantener la unidad axón-célula de Schwann<sup>58</sup>. Ejemplo de cómo esta unidad es importante se demuestra en el ratón Trembler en el que la desmielinización local resulta en disminución de la fosforilización de los neurofilamentos, lentificación del transporte axonal y reducción del diámetro axonal mientras que las regiones mielinizadas del mismo axón tienen parámetros normales<sup>59,60</sup>. Otro ejemplo de dicha relación se ha visto en un ratón con una mutación nula de la MAG (glicoproteína asociada de la mielina), que desarrolla atrofia de los axones mielinizados que resulta en degeneración axonal<sup>61</sup>. Así pues mutaciones en genes que codifican proteínas mielínicas podrían actuar como señales que inicien un proceso patológico en los axones.

Es probable determinadas mutaciones de MPZ alteren las interacciones axón-mielina y provoquen como consecuencia un fenotipo CMT2.

## Alteraciones del transporte axonal

Mutaciones de genes responsables de alteraciones del transporte axonal podemos considerar las siguientes:

**Kinesina (KIF1B):** las mutaciones del gen de la kinesina dan lugar a una pérdida de la función del dominio motor de la proteína por lo que se altera el transporte anterógrado de precursores de vesículas sinápticas (transporte de materiales del cuerpo neuronal al axón)<sup>22</sup>.

**Mitofucsina 2 (Mfn2):** se localiza en la membrana externa de la mitocondria, está presente en muchos tejidos y es crucial en el metabolismo de la mitocondria a través del mantenimiento de la arquitectura de la cadena mitocondrial por medio de la fusión de las mitocondrias. La reducción de la expresión de la Mfn2 en miotubos de ratas y fibroblastos de ratón se asoció con un 30% de la reducción del metabolismo oxidativo de la glucosa<sup>62</sup>. Mutaciones del gen de la Mfn2 se han encontrado en una familia con CMT2 que afecta a los músculos del compartimiento anterior y posterior<sup>23</sup>.

**RAB7:** miembro de una familia de proteínas que regulan el transporte vesicular y se localizan en compartimientos intracelulares inespecíficos. La proteína efectora de este gen induce el reclutamiento del sistema dineína-dinactina que son los motores del transporte axonal retrógrado rápido (transportan materiales del terminal axonal al cuerpo celular). Se han hallado familias con mutaciones de este gen y fenotipo ulcero-mutilante<sup>24,63</sup>.

## Mutaciones de genes que se expresan de forma ubicua

**GARS (glicil-t-RNA sintetasa):** tiene una función esencial en la síntesis de proteínas, están presentes en todas las células y deben de reconocer adecuadamente el tRNA y el aminoácido para mantener la fidelidad de la translación. El porqué esta proteína tan ubicua causa un fenotipo concreto (neuropatía, neuronopatía) no se sabe. Pudiera ser que el mecanismo tenga que ver con un defecto general en la eficiencia de la translación,

en un ambiente celular típico este defecto no daría lugar a fenotipo detectable, sin embargo las células que tienen axones largos serían más propensas a sufrir patología debido a una reducción de los productos de las proteínas en alcanzar el axón terminal (esto no explicaría el inicio por extremidades superiores). Otra razón es que podría haber una necesidad específica en las neuronas de proteínas ricas en glicina. El porqué está proteína puede dar lugar a 2 fenotipos distintos (CMT2D y NMH5) en una misma familia<sup>28,64</sup> es lo que nos da una llamada de atención sobre el riesgo de clasificar enfermedades según fenotipos. CMT2D y NMH 5 son el primer ejemplo de cómo una aminoacil tRNA sintetasa está implicada en una enfermedad genética humana.

HSP1B o HSP27 (pequeña *heat-shock* proteína): se expresan en muchos tejidos. Estudios recientes han demostrado que estas proteínas chaperonas (colaboran en la realización del plegamiento correcto de las proteínas y están involucradas en la protección contra el estrés celular) tienen efecto antiapoptótico y propiedades citoprotectoras y a menudo están involucradas en varias enfermedades neurodegenerativas. Investigando determinadas mutaciones de estas proteínas se vio que había una reducción de la viabilidad de las neuronas *in vitro*, sugiriendo que esto era responsable de la degeneración axonal que causa CMT2F y NMH2. El tipo nativo de HSP27 también está implicado en la organización de los neurofilamentos, lo que es importante para el mantenimiento del citoesqueleto y transporte axonal. La mutación de HSP27 afecta al ensamblaje de los neurofilamentos y provoca degeneración axonal<sup>32</sup>. Junto con GARS<sup>28,64</sup> provocan mutaciones que se manifiestan fenotípicamente como CMT2 y NMH2.

Lamina A/C: las laminas son componentes estructurales de la membrana nuclear. Las mutaciones de la lamina A/C son responsables de un grupo numeroso de enfermedades, entre ellas varias que afectan al sistema neuromuscular (distrofia Emery-Dreifuss, distrofia de cinturas tipo 1B) además de CMT2A-AR43.

GDAP1: El gen GDAP1 se expresa en varios tejidos predominando en cerebro y médula espinal, el análisis estructural de la proteína sugiere una homología con otras glutatión transferasas, que tienen una función de destoxificación celular<sup>20,65</sup>. No obstante su biología y función o funciones exactas son todavía desconocidas.

## Mutación de otras proteínas

Neurofilamentos (NF-L): Los neurofilamentos forman parte del citoesqueleto de los axones mielinizados, se componen de tres proteínas: ligera (NF-L), mediana (NF-M) y pesada (NF-H). La expresión de las proteínas de los neurofilamentos debe de estar equilibrada, la sobre expresión de alguna de ellas da como resultado acumulación de proteínas de neurofilamentos en los cuerpos celulares y disminución del calibre axonal. Sin embargo un aumento combinado de todas promueve el crecimiento axonal radial. El gen de NF-L es el único capaz de organizar los neurofilamentos por sí mismos. El ratón con mutación nula se desarrolla normalmente y no exhibe el fenotipo clínico, sin embargo el ratón transgénico que tiene mutación presenta alteración de la marcha con debilidad de extremidades superiores e inferiores<sup>30,31</sup>.

## Conclusión

Los genes implicados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 pueden afectar a muchos niveles que alteran el normal funcionamiento neuronal, incluyendo las propias proteínas de la mielina. Mutaciones del mismo gen pueden dar lugar a fenotipos diferentes (axonal y desmielinizante), incluso dentro de la misma familia (CMT2 y NHM), lo que nos demuestra el peligro de clasificar estas enfermedades por su fenotipo. Nueva información acerca del funcionamiento de estas proteínas será imprescindible para desarrollar futuras estrategias de tratamiento.

## Bibliografía

1. Gilliatt RW, Thomas PK. Extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. *Ann Phys Med.* 1957; 4(3):104-6
2. 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(6):603-18

3. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol.* 1968;18(6):619-25.
4. Thomas PK, Calne DB. Motor nerve conduction velocity in peroneal muscular atrophy: evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37(1):68-75.
5. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103(2):259-80.
6. Salisachs P. Wide spectrum of motor conduction velocity in Charcot-Marie-Tooth disease. An anatomico-physiological interpretation. *J Neurol Sci* 1974; 23(1):25-31
7. Humberstone PM. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand.* 1972; 48(2):176-90.
8. Davis CJF, Bradley WG, Madrid R. The peroneal muscular atrophy syndrome. (Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies). *J Génét Hum* 1978; 26:311-349.
9. Teunissen LL, Notermans NC, Franssen H, van der Graaf Y, Oey PL, Linssen WH et al. Differences between hereditary motor and sensory neuropathy type 2 and chronic idiopathic axonal neuropathy. A clinical and electrophysiological study. *Brain* 1997;120 (Pt 6):955-62.
10. Ouvrier RA, McLeod JG, Morgan GJ, Wise GA, Conchin TE. Hereditary motor and sensory neuropathy of neuronal type with onset in early childhood. *J Neurol Sci* 1981; 51(2):181-97.
11. Gabreels-Festen AA, Joosten EM, Gabreels FJ, Jennekens FG, Gooskens RH, Stegeman DF. Hereditary motor and sensory neuropathy of neuronal type with onset in early childhood. *Brain* 1991; 114 (Pt 4):1855-70.
12. Combarros O, Rebollo M, Calleja J, Berciano J. Prevalence of peroneal muscular atrophy in Cantabria. *Rev Clin Esp.* 1982 Sep 30; 166(6):281-4.
13. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987; 75(1):9-12.
14. Hughes JT, Brownell B. Pathology of peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35(5):648-57.
15. Dupuis M, Brucher JM, Gonsette R. [Anatomo-clinical study of a neuronal form of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1983; 139(11):643-9.
16. Berciano J, Combarros O, Figols J, Calleja J, Cabello A, Silos I. Hereditary motor and sensory neuropathy type II. Clinicopathological study of a family. *Brain* 1986; 109 (Pt 5):897-914.
17. Behse F, Buchthal F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. II. Histological findings in sural nerves. *Brain* 1977;100 Pt 1:67-85.
18. Marrosu MG, Vaccargiu S, Marrosu G, Vannelli A, Cianchetti C, Muntoni F. Charcot-Marie-Tooth disease type 2 associated with mutation of the myelin protein zero gene. *Neurology* 1998;50(5):1397-401.
19. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, Garcia-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet* 2002; 30(1):22-5.
20. Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-Knight S, et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 2002; 30(1):21-2.

21. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Scott MO, Bone LJ, Paul DL, et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993; 262(5142):2039-42.
22. Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1B-beta. *Cell* 2001;105: 587-597.
23. Zuchner S, Mersivanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nature Genet* 2004; 36: 449-451.
24. Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am. J Hum Genet* 2003; 72: 722-727.
25. De Jonghe P, Timmerman V, FitzPatrick D, Spoelders P, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutilating neuropathic ulcerations in a chromosome 3q13-q22 linked Charcot-Marie-Tooth disease type 2B family. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 570-573.
26. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* 1994; 35: 608-615.
27. Klein CJ, Cunningham JM, Atkinson EJ, Schaid DJ, Hebbring SJ, Anderson SA, et al. The gene for HMSN2C maps to 12q23-24: a region of neuromuscular disorders. *Neurology* 2003; 60: 1151-1156.
28. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1293-1299.
29. Mersivanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 37-46.
30. De Jonghe P, Mersivanova I, Nelis E, Del Favero J, Martin JJ, Van Broeckhoven C, et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001; 49(2):245-9.
31. Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, Takashima H, De Vriendt E, Ceuterick C, et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2003;126(Pt 3):590-7.
32. Evgrafov OV, Mersivanova IV, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nature Genet* 2004; 36: 602-606.
33. Nelis E, Berciano J, Verpoorten N, Coen K, Dierick I, Van Gerwen V, et al. Autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2G) maps to chromosome 12q12-q13.3. *J Med Genet* 2004; 41: 193-197.
34. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, et al. The thr124-to-met mutation in peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain* 1999;122: 281-290.
35. Chapon F, Latour P, Diraison P, Schaeffer S, Vandenberghe A. Axonal phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease associated with a mutation in the myelin protein zero gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 66: 779-782.
36. Misu K, Yoshihara T, Shikama Y, Awaki E, Yamamoto M, Hattori N, et al. An axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease showing distinctive features in association with mutations in

- the peripheral myelin protein zero gene (thr124met or asp75val). *J Neurol Neurosurg. Psychiat* 2000; 69: 806-811.
37. Takase Y, Takahashi K, Takada K, Tatsumi H, Tabuchi Y. Hereditary motor and sensory neuropathy type 1 (HMSN1) associated with cranial neuropathy: an autopsy case report. *Acta Neurol Scand* 1990; 82(6):368-73.
  38. Kurihara S, Adachi Y, Imai C, Araki H, Hattori N, Numakura C, et al. Charcot-Marie-Tooth families in Japan with MPZ Thr124Met mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10):1492-4.
  39. Street VA, Meekins G, Lipe HP, Seltzer WK, Carter GT, Kraft GH, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical phenotypes of four novel mutations in the MPZ and Cx 32 genes. *Neuromuscul Disord* 2002;12(7-8):643-50.
  40. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Balestrini MR, Bellone E, Berta E, Ciano C, et al. HMSN III phenotype due to homozygous expression of a dominant HMSN II gene. *Neurology* 1992; 42(11):2201-4.
  41. Auer-Grumbach M, Strasser-Fuchs S, Robl T, Windpassinger C, Wagner K. Late onset Charcot-Marie-Tooth 2 syndrome caused by two novel mutations in the MPZ gene. *Neurology* 2003;61(10):1435-7
  42. Tang B, Luo W, Xia K, Xiao JF, Jiang H, Shen L, et al. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2L) maps to chromosome 12q24. *Hum Genet* 2004; 114: 527-533.
  43. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 726-736.
  44. Bouhouche A, Benomar A, Birouk N, et al. A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am J Hum Genet.* 1999;65(3):722-7.
  45. Chaouch M, Allal Y, De Sandre-Giovannoli A, Amer-el-Khedoud A, Kassouri N, Chaouch A, et al. The phenotypic manifestations of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth due to a mutation in Lamin A/C gene. *Neuromuscul Disord* 2003;13(1):60-7.
  46. Goizet C, Ben Yaou R, Demay L, Richard P, Bouillot S, Rouanet M, et al. A new mutation of the lamin A/C gene leading to autosomal dominant axonal neuropathy, muscular dystrophy, cardiac disease, and leuconychia. *J Med Genet* 2004; 41(3):e29.
  47. Berghoff C, Berghoff M, Leal A, Barrantes R, Reis A, Neundorfer B, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease (ARCMT2B) that maps to chromosome 19q13.3. *Neuromusc. Disord* 2004; 14: 301-306.
  48. Leal A, Morera B, Del Valle G, Heuss D, Kayser C, Berghoff M, et al. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am. J. Hum. Genet* 2001; 68: 269-274.
  49. Ben Othmane K, Hentati F, Lennon F, Ben Hamida C, Blel S, Roses AD, et al. Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum Mol Genet* 1993; 2(10):1625-8.
  50. Ammar N, Nelis E, Merlini L, Barisic N, Amouri R, Ceuterick C, et al. Identification of novel GDAPI mutations causing autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2003;13(9):720-8.

51. Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, Palau F, et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain* 2003;126(Pt 9):2023-33.
52. Boerkoel CF, Takashima H, Nakagawa M, Izumo S, Armstrong D, Butler I, et al. CMT4A: identification of a Hispanic GDAP1 founder mutation. *Ann Neurol* 2003; 53(3):400-5.
53. Azzedine H, Ruberg M, Ente D, Gilardeau C, Perie S, Wechsler B, et al. Variability of disease progression in a family with autosomal recessive CMT associated with a S194X and new R310Q mutation in the GDAP1 gene. *Neuromuscul Disord* 2003;13(4):341-6.
54. Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997;120 (Pt 3):465-78.
55. Lin GS, Glass JD, Sumas S, et al . A unique mutation in connexin32 associated with severe, early onset CMTX in a heterozygous female. *Ann N Y Acad Sci* 883:481-484
56. Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, Koike H, Nakagawa M, Yoshikawa H, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain* 2003;126(Pt 1):134-51.
57. Ochs S, Brimijoin S. En: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA. Podouslo JF, editors. *Peripheral neuropathy*, third edition Philadelphia: Saunders Company, 1993; p. 331-360
58. Shy ME, Garbern JY, Kamholz. Hereditary motor and sensory neuropathies: a biological perspective. *Lancet Neurology* 2002; 1:110-18
59. de Waegh SM, Lee VM, Brady ST. Local modulation of neurofilament phosphorylation, axonal caliber, and slow axonal transport by myelinating Schwann cells. *Cell* 1992; 68(3):451-63.
60. Sahenk Z, Chen L, Mendell JR. Effects of PMP22 duplication and deletions on the axonal cytoskeleton. *Ann Neurol* 1999; 45(1):16-24.
61. Yin X, Crawford TD, Griffin JW, et al. Myelin-associated glycoprotein is a myelin signal that modulates the calibre of myelinated axons. *J Neurosci* 1998; 18:1953-62
62. Bach D, Pich S, Soriano FX, Vega N, Baumgartner B, Oriola J, et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism: a novel regulatory mechanism altered in obesity. *J Biol Chem* 2003; 278: 17190-17197.
63. Houlden H, King RH, Muddle JR, Warner TT, Reilly MM, Orrell RW, et al. A novel RAB7 mutation associated with ulcero-mutilating neuropathy. *Ann. Neurol* 2004; 56: 586-590.
64. Sambuughin N, Sivakumar K, Selenge B, Lee HS, Friedlich D, Baasanjav D, et al. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy type V (dSMA-V) and Charcot-Marie-Tooth disease type 2D (CMT2D) segregate within a single large kindred and map to a refined region on chromosome 7p15. *J. Neurol Sci* 1998; 161: 23-28.
65. Marco A, Cuesta A, Pedrola L, Palau F, Marin I. Evolutionary and structural analyses of GDAP1, involved in Charcot-Marie-Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes. *Mol Biol Evol* 2004; 21(1):176-87.



# Hereditary sensory neuropathy: a short review

G.A. Nicholson

Professor of Neurogenetics, University of Sydney, Molecular Medicine Laboratory and ANZAC Research Institute, Clinical Sciences Building, Concord Hospital, Australia.

## **Abstract**

Hereditary sensory neuropathies (HSN) are a poorly recognised group of peripheral neuropathies. In spite of their name, they are both a sensory and motor neuropathies. Molecular advances have defined some distinct dominantly inherited and recessive forms. They are characterised by loss of pain sensation, which can lead to painless injuries and skin ulceration. There is minimal, if any, autonomic dysfunction. The dominantly inherited group would be better classified as a form of hereditary sensory and motor (Charcot-Marie-Tooth) neuropathy and are probably caused by toxicity of mutated proteins. The recessive sensory neuropathies or congenital insensitivity to pain disorders are diseases due to loss of function of essential sensory nerve proteins including growth factors and their receptors. This paper reviews the development of the present classification and mechanisms causing HSN.

Key words: hereditary sensory neuropathy review

## Resumen

Las neuropatías sensitivas hereditarias (NSH) constituyen un grupo sindrómico que ha recibido menos atención que otras neuropatías. Los estudios de genética molecular han permitido individualizar varias formas con herencia autosómica dominante o recesiva. Se caracterizan por hipoalgesia, que puede desencadenar heridas y úlceras indoloras. La disautonomía es mínima o inexistente. El grupo con transmisión dominante quizás debiera clasificarse con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; su causa probablemente sea por toxicidad de proteínas mutadas. Las NSH recesivas o insensibilidad congénita al dolor son causadas por mutaciones génicas que condicionan pérdida de función de proteínas esenciales de los nervios sensitivos incluyendo factores tróficos y sus receptores. Revisamos la clasificación y fisiopatología de las NSH.

Palabras clave: neuropatía sensitiva hereditaria; revisión

## Introduction

The area of hereditary sensory neuropathies is rapidly evolving as new molecular forms are described (see appendix internet resources). They are poorly recognised because the name HSN or HSAN does not reflect the clinical presentation. Molecular advances have led to a better understanding their underlying cell biology and raises the possibility of developing prevention or drug treatments.

This topic has also been the subject of a number of recent reviews. The dominantly inherited sensory neuropathies were reviewed by Auer-Grumbach et al (1) and the autonomic neuropathies by Low (2).

The hereditary sensory neuropathies can broadly be broken into dominantly inherited and recessive groups with quite different aetiologies. The dominant group are gain of function disorders (where a mutant protein gains a new function and becomes cell toxic) and the recessive group are generally loss of function disorders.

## Nomenclature

The clinical classification has been expanded by molecular advances. In the past it was possible to divide these disorders into types I to V but the profusion of new disorders makes this classification unwieldy.

A classification defined by chromosomal loci or genes are not useful unless the clinical phenotype is distinct. As patients need to have a clinical diagnosis when they are seen in the clinic, names applied to disorders should initially reflect the phenotype and later a molecular sub classification can be added after DNA results become available. Therefore the name of a disorder should be part of a classification is based on the phenotype and mode of inheritance, a classification which can be applied at the bedside.

## Classification of sensory neuropathies

These disorders are motor and sensory neuropathies where sensory involvement predominates and is the presenting symptom. There are many single case reports in the literature of clinically different syndromes. The classification below is based on disorders defined by molecular biology or more than one case report.

It is useful to classify these disorders into groups according to their mode of inheritance, age of onset and whether the symptoms and signs suggest small fibre or large myelinated fibre involvement.

Dominantly inherited sensory neuropathy was recognised by Hicks in London, who recognised the dominant pattern of inheritance and the propensity for painless injury, ulceration, lightning shooting pains and secondary mutilation and later bilateral deafness (6) in a large family from southern England. The early literature used names for the disorder reflecting limb mutilations (acrodystrophy), which occur in advanced cases that have not had proper diagnosis and management, a situation, which rarely occurs today.

In the 1920's, England and Denny-Brown who re-examined relatives of Hick's family recognised motor involvement and described the disorder as a form of peroneal muscular atrophy (7) now generally known as Charcot-Marie-Tooth neuropathy. In the 1970's, Dyck classified the disorder as a sensory and autonomic neuropathy (8).

The neurophysiology of dominantly inherited hereditary sensory neuropathy reflects loss of both large and small myelinated fibres, both motor and sensory. Sensory nerve action potentials can be retained but reduced in clinically affected individuals. This contrasts with Charcot-Marie-Tooth neuropathy, type 1A, where sensory nerve action potentials are entirely lost and most patients are unaware of any sensory loss. The sensory features of hereditary sensory neuropathies are therefore intermediate between large fibre neuropathies and the small fibre neuropathies where loss of pain sensation and dysaesthesia occurs in the presence of relatively normal sensory action potentials.

Tabla I.

**Frecuencia relativa de la enfermedad de charcot-marie-tooth**

DISORDER	CHROMOSOMAL LOCUS	GENE
<b>Dominant HSN</b>		
<b>Pure forms</b>		
CMT phenotype, large and small fibre neuropathies:		
HSN1	9	SPTLC1
MPZ (Thr124Met mutation)	1	MPZ
CMT 2B		RAB7
Neither 9 or 3 (no shooting pains)	unlinked, not 3 or 9	
<b>HSN plus other symptoms</b>		
Cough and GER followed by neuropathy		
HSN1b plus GER and cough(3)	3p22-24	
HSN plus spastic paraplegia (OMIM 256840)		
HSN plus deafness and dementia (4)		
small fibre neuropathy phenotype, dysaesthesias		
restless legs (OMIM 102300 & 608831)	12q12-21, 14q13-21	
<b>recessive HSN</b>		
congenital disorders, sporadic cases or sibs affected		
(with loss of pain more than loss of touch)		
congenital sensory (HSAN II, OMIM 201300)	12p13	<i>HSN2</i>
congenital insensitivity to pain with anhidrosis (HSAN IV)		NGF receptor
congenital insensitivity to pain (HSAN type V, OMIM 608654)		NGF
with autonomic symptoms:		
familial dysautonomia (Riley-Day, HSAN III)		IKBKAP
childhood onset		
HSN with dysautonomia and corneal insensitivity, small myelinated fibres lost (5)		

In the 1990's, we showed that the common form of dominantly inherited hereditary sensory neuropathy was linked to chromosome 9 in a large Australian family originating from southern England (9). We later found mutations in the ubiquitously expressed housekeeping enzyme, serum palmitoyl transferase (10) which is the rate limiting enzyme in the sphingolipid pathway. Mutations were found in only subunit 1 (LCB1) of the dimeric membrane protein, which is located in the endoplasmic reticulum. We found a common haplotype (unique set of DNA markers situated around the gene) in the Australian family and in 3 families in southern England, indicating that the families had a common founder who probably lived prior to 1700 (11). As the family reported by Hicks had relatives in Exeter, we suspect this is the mutation in the family studied by both Hicks and Denny-Brown.

There is one report of loss of enzyme activity occurred ranging from zero to 70 percent (12). Complete loss of enzyme activity occurs when the same mutation is expressed in a homozygous fashion in yeast showing that this enzyme is necessary for cell viability. However our results in peripheral blood lymphocytes showed a loss of enzyme activity ranging from 0-30% (13). There are no instances of dominantly inherited disease caused by mild or moderate loss of any enzyme's activity, as in this case. Since recessive diseases can be caused by loss of enzyme activity but only when particular enzyme activity is near zero. Mild loss of function is therefore unlikely to be the cause of the pathology in hereditary sensory neuropathy. Recently an novel mutation was found in an exon not likely to be related to the enzyme active site (14). Dominantly inherited disorders are usually produced by a gain of "toxic function" ie the mutant product has a toxic effect. This is a common feature of many hereditary neuropathies.

Dominantly inherited hereditary sensory neuropathy is a true distal (or dying back) axonal degeneration. The disorder begins with loss of sensation first in the feet and later in the hands with secondary loss of power in the lower limbs and later the hands, first producing weakness of dorsiflexion and later footdrop. Later, there is weakness in the intrinsic hand muscles. Unlike most other dominantly inherited peripheral neuropathies, HSN does progress to involve the proximal limb girdles

later in life so that 70 year old patients may require wheelchairs and cannot elevate the arms above 90 degrees. Nerve deafness is a common feature.

Some individuals in families with other dominant neuropathies can have the HSN1 phenotype with foot ulcers and a motor and sensory neuropathy eg in CMT1A. CMT2B caused by Rab7 mutations cases can have foot ulcers. CMT2B can therefore be classified as a form of hereditary sensory neuropathy. The MPZ Thr124Met mutation in CMT1B can have shooting pains and Argyle-Robertson pupils (15) as occasionally can be seen in severe HSN1 cases.

We have mapped a gene mutation to chromosome 3 in families with dominant inheritance of hereditary sensory neuropathy with chronic (even disabling) cough and gastroesophageal reflux (3). Some patients have cough syncope and had to give up their motor vehicle driving licence. The first symptoms appear in the 2nd decade with an irritating dry throat clearing cough, sometimes precipitated by strong perfumes, later gastric reflux symptoms and eventually sensory loss is apparent.

Autonomic involvement is not obvious in the dominantly inherited sensory neuropathies. There is no evidence of gastrointestinal involvement or postural hypotension. Patients can report increased sweating on the hands or the body. Sweat tests show patchy loss of sweating and with compensatory increases of sweating on non-denervated areas of skin. In some patients, Argyle-Robertson pupils reflect autonomic involvement of small fibres innervating the pupil.

In conclusion the dominantly inherited sensory neuropathies would be better named as a sensory and motor hereditary neuropathy, a variant of Charcot-Marie-Tooth neuropathy (16).

The recessive sensory neuropathies present a totally different clinical presentation to the dominant disorders. These are usually childhood onset diseases with severe congenital loss of pain sensation leading to mutilation of distal digits and ulceration. They present as sporadic cases or occasionally more than one sibling in a sibship. Neurophysiology and pathology reflect the pattern of small fibre involvement.

In recent years, mutations in nerve growth factor (NGF) and its receptor TRKA have been reported in some families, the latter families have mental retardation as

well as congenital insensitivity to pain. These mutations may explain the predominantly sensory involvement of these disorders, as nerve growth factors are important for sensory neurones.

Recently mutations in a novel gene named HSN2 were described in Canadian families in Quebec, Newfoundland and Nova Scotia (17) and in a Lebanese family (18). This disorder had a childhood onset with glove and stocking sensory loss including touch and no overt autonomic symptoms.

A mutation in a chaperone gene, the cytosolic t-complex peptide-1 (Cct4) gene was found in a rat recessive sensory neuropathy, this could reduce the function of a chaperone protein, giving further evidence that unstable molecules may cause the disease (19).

## **X-linked recessive HSN**

A single family with possible X-linked neuropathy was described with features consistent with HSN1 but this family could also have SPTLC1 mutations which have not been reported (20)

Molecular biology is leading to the fundamental mechanisms in these diseases. The congenital varieties may well be due to developmental loss of normal function, disturbing normal neurotrophin transport in sensory neurones and the mechanism of the adult dominantly inherited neuropathies is more in line with mechanisms described in the Charcot-Marie-Tooth neuropathies where gain of abnormal toxic function or protein instability leads to defects in the distal axon presumably due to disturbance of axoplasmic transport.

## **Management**

The main line of management is detection of at risk patients and education aiming for

the prevention of injuries. This is usually available in diabetic foot care clinics. When skin ulceration occurs which fails to heal in 6 weeks expert surgical help should be sought. These ulcers will heal in the absence of any source of pressure. This usually means using a plaster with an opening above the ulcer to take away all pressure sources. Chronic ulcers will progress to osteomyelitis and subsequent bone extrusion if untreated. Charcot joints also may require reconstructive surgery or arthrodesis.

Shooting pains can be managed with a combination of antiepileptic and antidepressant medications. As this is a chronic condition, opiate analgesics should be avoided. Some patients eventually cease to have shooting pains as the disease progresses.

Detection of at risk family members and reproductive decisions may be assisted by genetics counselling (see GeneTests website below).

## Internet resources

New entities are catalogued in Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Clinical and genetic aspects can be found in GeneReviews <http://www.geneclinics.org/>.

New mutations can be found on the inherited peripheral neuropathies database website <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/>.

## References

1. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory neuropathies. *Drugs Today (Barc)* 2004;40(5):385-94.
2. Low PA. Autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002;15(5):605-9.
3. Kok C, Kennerson ML, Spring PJ, Ing AJ, Pollard JD, Nicholson GA. A locus for hereditary

- sensory neuropathy with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p22-p24. *Am J Hum Genet* 2003;73(3):632-7.
4. Wright A, Dyck PJ. Hereditary sensory neuropathy with sensorineural deafness and early-onset dementia. *Neurology* 1995;45(3 Pt 1):560-2.
  5. Donaghy M, Hakin RN, Bamford JM, Garner A, Kirkby GR, Noble BA, et al. Hereditary sensory neuropathy with neurotrophic keratitis. Description of an autosomal recessive disorder with a selective reduction of small myelinated nerve fibres and a discussion of the classification of the hereditary sensory neuropathies. *Brain* 1987;110 (Pt 3):563-83.
  6. Hicks EP. Hereditary perforating ulcer of the foot. *Lancet* 1922; I:319-321.
  7. England AC, Denny-Brown D. Severe sensory changes, and trophic disorder, in peroneal muscular atrophy (Charcot-Marie-Tooth type). *Arch. of Neurol. and Psychiat.* 1952; 67:1-22.
  8. Dyck PJ. Inherited neural degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, editors. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders.; 1975. p. 825-867.
  9. Nicholson GA, Dawkins JL, Blair IP, Kennerson ML, Gordon MJ, Cherryson AK, et al. The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q22.1-q22.3. *Nat Genet* 1996;13(1):101-4.
  10. Dawkins JL, Hulme DJ, Brahmabhatt SB, Auer-Grumbach M, Nicholson GA. Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I. *Nat Genet* 2001;27(3):309-12.
  11. Nicholson GA, Dawkins JL, Blair IP, Auer-Grumbach M, Brahmabhatt SB, Hulme DJ. Hereditary sensory neuropathy type I: haplotype analysis shows founders in southern England and Europe. *Am J Hum Genet* 2001;69(3):655-9.
  12. Bejaoui K, Uchida Y, Yasuda S, Ho M, Nishijima M, Brown RH, Jr., et al. Hereditary sensory neuropathy type I mutations confer dominant negative effects on serine palmitoyltransferase, critical for sphingolipid synthesis. *J Clin Invest* 2002;110(9):1301-8.
  13. Dedov VN, Dedova IV, Merrill AH, Jr., Nicholson GA. Activity of partially inhibited serine palmitoyltransferase is sufficient for normal sphingolipid metabolism and viability of HSN1 patient cells. *Biochim Biophys Acta* 2004;1688(2):168-75.
  14. Verhoeven K, Coen K, De Vriendt E, Jacobs A, Van Gerwen V, Smouts I, et al. SPTLC1 mutation in twin sisters with hereditary sensory neuropathy type I. *Neurology* 2004;62(6):1001-2.
  15. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, et al. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain* 1999;122(Pt 2):281-90.
  16. Vance JM, Speer MC, Stajich JM, West S, Wolpert C, Gaskell P, et al. Misclassification and linkage of hereditary sensory and autonomic neuropathy type I as Charcot-Marie-Tooth disease, type 2B. *Am J Hum Genet* 1996;59(1):258-62.
  17. Lafreniere RG, MacDonald ML, Dube MP, MacFarlane J, O'Driscoll M, Brais B, et al. Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the Study of Canadian Genetic Isolates. *Am J Hum Genet* 2004;74(5):1064-73.
  18. Riviere JB, Verlaan DJ, Shekarabi M, Lafreniere RG, Benard M, Der Kaloustian VM, et al. A mutation in the HSN2 gene causes sensory neuropathy type II in a Lebanese family. *Ann Neurol* 2004;56(4):572-5.

19. Lee MJ, Stephenson DA, Groves MJ, Sweeney MG, Davis MB, An SF, et al. Hereditary sensory neuropathy is caused by a mutation in the delta subunit of the cytosolic chaperonin-containing t-complex peptide-1 (Cct4) gene. *Hum Mol Genet* 2003;12(15):1917-25.
20. Jestico JV, Urry PA, Efphimiou J. An hereditary sensory and autonomic neuropathy transmitted as an X-linked recessive trait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(12):1259-64.

