

NEUROPATIAS HEREDITARIAS

Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares
Sociedad Española de Neurología

www.sen.es

documento PDF creado para la web el 7 de Julio del 2004

Neuropatías hereditarias

1. Introducción

Las neuropatías hereditarias incluyen una amplia serie de síndromes que aparecen recopilados en la tabla 1. Existen dos grandes categorías clínicas: la primera caracterizada por una semiología exclusiva o predominantemente polineurítica, mientras que en la segunda a esta semiología polineurítica se agregan manifestaciones por afectación de otros sistemas además del nervioso periférico (SNP). Indudablemente las formas polineuropáticas puras son las más frecuentes y dentro de éstas la mayor prevalencia corresponde a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) también conocida con el epónimo de neuropatía sensitivo-motora hereditaria (NSMH), a la que prestaremos una especial atención en este manuscrito.

2. CMT

Clásicamente CMT incluía formas de atrofia muscular peroneal con herencia autosómica dominante (AD), autosómica recesiva [(AR); conocida esta forma con el epónimo de enfermedad de Dejerine-Sottas (EDS)], o con herencia ligada al sexo. Se admitía también el caso esporádico si tras un meticuloso escrutinio diagnóstico se habían excluido causas adquiridas de polineuropatía.

Los estudios de conducción nerviosa son esenciales para el diagnóstico de CMT. Se distinguen dos patrones neurofisiológicos fundamentales. El primero se caracteriza por una acusada, difusa y simétrica lentificación de las velocidades de conducción nerviosa (VCN) (<38 m/s para el nervio mediano). Precisamente esta afectación uniforme de los parámetros de conducción nerviosa distingue a CMT de otras polineuropatías adquiridas, en las que es característica la variabilidad en tiempo y espacio de las alteraciones neurofisiológicas. El segundo patrón neurofisiológico es el esperable en una neuropatía axonal, es decir, VCNs normales o ligeramente enlentecidas con potenciales distales de amplitud reducida. Cuando la pérdida de axones distales es muy acusada y hay una marcada caída de la amplitud de los potenciales distales, en estas formas axonales puede haber un descenso de la VCN hasta el rango desmielinizante. En tal circunstancia, sin embargo, el estudio de conducción proximal (p.ej., latencia de punto de Erb a músculo deltoides) demostrará las alteraciones propias de una neuropatía axonal. En CMT ligada al cromosoma X las alteraciones neurofisiológicas no siguen este esquema, de modo que puede observarse ya una neuropatía preferentemente axonal o bien de predominio desmielinizante, incluso en miembros de una misma familia.

La biopsia de nervio ha perdido terreno como técnica diagnóstico del enfermo con sospecha de CMT. De hecho, sólo está indicada en casos clínicos complejos, o con fines de investigación clínica y con el debido consentimiento

informado. En correspondencia con lo descrito en el párrafo anterior, el estudio histológico suele demostrar una neuropatía hipertrófica en las formas desmielinizantes, y una pérdida de fibras mielínicas gruesas con variable regeneración en las formas axonales.

En las dos últimas décadas se han identificado [18 loci](#) localizados en 11 cromosomas diferentes. El defecto génico se ha identificado para tres proteínas de la mielina (PMP22 en el [cromosoma 17](#); P0 en el [cromosoma 1](#); y [conexina 32](#) en el cromosoma X) y para un factor de transcripción ([EGR2 en el cromosoma 10](#)). Los defectos moleculares son ya una trisomía alélica de 1'5 Mb en el caso de [CMT1A](#) (cromosoma 17) o bien mutaciones puntiformes en cualquiera de los cuatro genes clonados. En la neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión ([NVEP](#)) hay una delección de la región duplicada en CMT-1A. Dado que aquí el cuadro clínico de NVEP es específico (parálisis recurrente de los nervios presionados) y que rarísima vez cursa con un fenotipo de atrofia muscular peroneal, no haremos más comentario sobre esta entidad.

Los estudios de genética molecular han permitido comprender la enorme heterogeneidad clínica CMT, es decir, el mismo fenotipo ocurre con mutaciones diferentes, y a su vez una misma mutación origina fenotipos de diversa severidad. Se ha demostrado que las mutaciones subyacentes pueden aparecer *de novo*, lo cual corrobora la realidad clínica de los clásicos "CMT esporádicos". Aunque

excepcionalmente, se ha comprobado que la expresión clínica de algunas mutaciones ocurren en situaciones de heterocigosidad (herencia AD) o sólo de homocigosidad (herencia AR). Y finalmente se ha demostrado cómo algunas mutaciones de proteínas de la mielina se traducen no en una mielinopatía sino en una axonopatía; este fenómeno es habitual para las mutaciones de conexina 32 y excepcional para las de P0.

2.1. CMT: algoritmo diagnóstico

Pese a todos los avances genéticos, en la práctica clínica el diagnóstico y clasificación de CMT debe partir de los datos clínicos, genealógicos y neurofisiológicos; sólo así es como los estudios de genética molecular permitirán una división etiopatogénica menos compleja que la expuesta en la **tabla 1** (ver final del documento). Escapa al objeto de este texto revisar la clínica de CMT; bastará recordar que va desde formas subclínicas a graves síndromes polineuropáticos deficitarios con pie cavo. La ausencia de semiología sensitiva irritativa en CMT es un rasgo diferencial con las polineuropatías crónicas adquiridas donde tales síntomas ocurren asiduamente. Las formas más frecuentes de CMT son las que tienen transmisión AD (en torno al 80%), con una proporción comparable entre el tipo I (usualmente tipo 1A) y tipo II (ver **tabla 1** al final del documento). Las formas ligadas al sexo representan un 15%; el 5% restante corresponde a otras formas de CMT recogidas en la tabla 1.

Nuestro esquema de trabajo se resume en el algoritmo de la **figura 1** (ver final del documento). No proceder así, esto es, la pretensión de llegar a un diagnóstico partiendo de los hallazgos genéticos de laboratorio, si bien excepcionalmente útil, es fuente de continuos errores.

3. Neuropatías sensitivas o preferentemente sensitivas

Cabe considerar aquí tanto las polineuropatías [amiloidóticas familiares](#) (PAF) como las neuropatías sensitivas hereditarias (NSH). (**ver algoritmo en formato PDF en esta misma sección de la web**)

Las PAF se clasifican en función de las proteínas amiloidogénicas y de los defectos genéticos subyacentes (ver tabla 1). La transmisión es AD. Durante buena parte del curso clínico, la semiología predominante es sensitiva e incluye parestesias, disestesias, e hipoestesia de predominio termoalgésico (pseudosingomielia). Es característico de las PAF el desarrollo temprano de disautonomía (p.ej., diarrea, hipotensión ortostática, anhidrosis o impotencia). La paresia y amiotrofia de las piernas aparece más tardíamente. De forma variable puede agregarse otra semiología que incluye neuropatía craneal, miocardiopatía, opacidades del vítreo, síndrome del túnel carpiano o distrofia corneal. El estudio neurofisiológico pone de manifiesto los hallazgos propios de una neuropatía axonal. Cuando no hay información genealógica, la biopsia de nervio es esencial para demostrar los depósitos amiloides en el endoneuro y alrededor de los

vasos sanguíneos (circunstancialmente esta alteración patológica puede detectarse en otros tejidos obviando la necesidad de la biopsia de nervio). Si se dispone de información genética familiar, puede irse directamente al diagnóstico molecular, que consiste en la detección de mutaciones en los genes de las proteínas amiloidogénicas (ver tabla 1). En zonas de riesgo de PAF, la epidemiología genética es de gran ayuda para orientar el estudio genético molecular, incluso en casos aparentemente esporádicos.

Las NSH incluyen cinco síndromes diferentes que aparecen recogidos en la tabla 1. Con transmisión AD o AR, el cuadro clínico se mueve entre una acropatía ulceromutilante con o sin componente tabético y una disautonomía congénita. Las alteraciones neurofisiológicas están circunscritas al sistema sensitivo, un hecho diferencial de las PAF. La biopsia de nervio demuestra una combinación variable de pérdida de fibras mielínicas gruesas y finas y amielínicas, que es característica para cada síndrome de NSH.

3.1. PAF y NSH: algoritmo diagnóstico

El algoritmo diagnóstico (**Figura 2** al final del documento) en este terreno se centra en la estrategia a seguir ante un paciente con un síndrome polineuropático sensitivo de larga evolución. Las dos posibilidades básicas es que se trate de un caso esporádico o con historia familiar positiva. En la primera situación deben excluirse causas

adquiridas de neuropatía atáxica o disautonómica. Una vez excluidas éstas y si la biopsia de nervio demuestra depósitos amiloides, se procede como en una PAF. Cuando la historia familiar es positiva, la forma de transmisión hereditaria, la semiología predominante y los hallazgos de los estudios neurofisiológicos y de la biopsia de nervio permiten la tipificación nosológica. Dada la rareza de las NSH no hemos entrado en el detalle de los hallazgos histológicos del nervio. Ni tampoco hemos incluido en el algoritmo los estudios de ligamiento genético que han permitido en familias aisladas la localización de un par de *loci* (ver tabla 1).

4. Neuropatías hereditarias con semiología “plus”

Como hemos esbozado antes, se incluyen aquí síndromes en los que la semiología polineuropática va acompañada de síntomas y signos de otros sistemas además del SNP (ver tabla 1). Para elaborar el algoritmo diagnóstico (**figura 3**) hemos partido de nuevo de los datos clínico-genéticos. La mayor parte de estos síndromes reconocen una transmisión AR y se encuadran entre las enfermedades por acúmulo lisosómico o entre las debidas a un trastorno de la reparación del ADN; en este grupo se encuadran también la ataxia de [Friedreich](#) y la [neuropatía axonal gigante](#). En casos de herencia ligada al sexo el diagnóstico queda prácticamente circunscrito a la enfermedad de [Fabry](#). En casos con herencia AD y neuropatía axonal las dos posibilidades básicas son ciertos tipos de ataxia dominante y las porfirias. Aunque no incluido en el algoritmo, debe

mencionarse la citopatía mitocondrial (ver algoritmo al respecto de la miopatía mitocondrial). Evoca este trastorno un componente “plus” que incluya datos semiológicos de los síndromes mitocondriales (p.ej., [MELAS](#), [MERRF](#) o [LHON](#)). Si este componente “plus” es claro puede irse directamente al estudio molecular en una muestra de sangre. Cuando éste es negativo o no hay un componente “plus” evocador, debe efectuarse biopsia muscular para el correspondiente estudio morfológico, bioquímico y molecular.

Referencias

Las referencias citadas a continuación corresponden a trabajos de revisión de reciente aparición.

1. Lupsky JR. Recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 6-8.
2. Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in the peripheral neuropathies. *Hum Mut* 1999; 13: 11-28.
3. Pareyson D. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1498-1509.
4. Reilly MR. Genetically determined neuropathies. *J Neurol* 1998; 245: 6-13.

Tabla 1. Clasificación de las neuropatías hereditarias*

1. Neuropatías cuya semiología polineurítica es la primaria o predominante

1.1. *Neuropatía sensitivomotora hereditaria (NSMH) o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)*

- NSMH I (CMT 1) (transmisión usual AD o ligada al sexo)

- NSMH IA (CMT 1A) Duplicación PMP-22 o mutaciones gen PMP22 (17p.11)

- NSMH IB (CMT 1B) Mutaciones gen P0 (1q22)

- NSMH IC (CMT 1C) Mutaciones gen EGR2 (10q)

- NSMH ID (CMT 1D) Localización genética desconocida

- CMT X1 Mutaciones gen conexina 32 (Xq13)

- CMT X2 Localización exacta no establecida

- Formas recesivas (ver CMT 4)

· NSMH II (CMT 2) (transmisión usual AD)

- NSMH IIA (CMT 2A) 1p35-p36

- NSMH IIB (CMT 2B) 3q13-q22

- NSMH IIC (CMT 2C; Localización genética desconocida

con parálisis cuerdas vocales)

- NSMH IID (DMT 2D) 7p14

- Formas recesivas (ver CMT 4)

· NSMH III [enfermedad de Dejerine-Sottas (EDS)]

- EDS – A Mutaciones gen PMP-22 (AD, AR)

- EDS – B Mutaciones gen P0

- EDS - C Mutaciones gen EGR2 (10q)

- EDS - D (herencia AD) 8q23-q24

- EDS - E (herencia AR) Localización genética

desconocida

· CMT 4 (herencia AR)

- CMT 4A (desmielinización) y

bulbos cebolla membranas basales) 8q13-21.1

- CMT 4B (desmielinización y

plegamientos mielínicos focales) 11q23.1

- CMT 4C (forma desmielinizante

argelina)

5q23.33

- CMT 4D (enfermedad de Lom)

8q24

- CMT 4E (con velocidad de

conducción preservada)

Localización genética

desconocida

- CMT 4F (como EDS-A) 1q22

· Formas complejas

Localización genética

desconocida

1.2. Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHVP)

· NSVP

Delecciones gen PMP-22

Mutaciones puntiformes gen PMP-22

Localización genética desconocida

1.3. Polineuropatías amiloidóticas familiares (PAF)

· PAF relacionada con transretina
transtirretina (18q11)

Mutaciones gen

· Idem con apolipoproteína 1
apolipoproteína 1

Mutaciones gen

- Idem con gelsolina Mutaciones gen gelsolina

1.4. Neuropatías sensitivas y disautonómicas hereditarias (NSH)

- NSH I (autosómica dominante) 9q22-q23
- NSH II (autosómica recesiva) Localización genética desconocida
- NSH III (síndrome de Riley-Day) 9q31-32
- NSH IV (con anhidrosis) Mutaciones gen receptor tirosin-Kinasa A
- NSH V (con pérdida fibras mielínicas finas) Localización genética desconocida

1.5. Neuronopatías motoras hereditarias (atrofia muscular espinal)

1.6. Neuronopatía bulboespinal ligada al cromosoma X

2. Neuropatías cuyo síndrome polineurítico va acompañado de semiología por afectación de otros sistemas

(neurológicos o no neurológicos)

2.1. Trastornos del metabolismo lipídico

- Leucodistrofias (p.ej. metacromática, de células globoides y adrenoleucodistrofia)

- Deficiencias de lipoproteínas (p.ej., enfermedades de Tangier y Bassen-Kornzweig)
- Enfermedades por acúmulo de ácido fitánico (enf. de Refsum)
- Deficiencia de alfa-galactosidasa (enf. de Fabry)
- Coestenolosis
- Lipoidosis por acúmulo de esfingomielina

2.2. *Porfirias*

- Aguda intermitente
- Variegata
- Coproporfiria hereditaria
- Déficit de Ala deshidrogenasa

2.3. *Trastornos de la reparación del ADN*

- Xeroderma pigmentoso
- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Cockayne

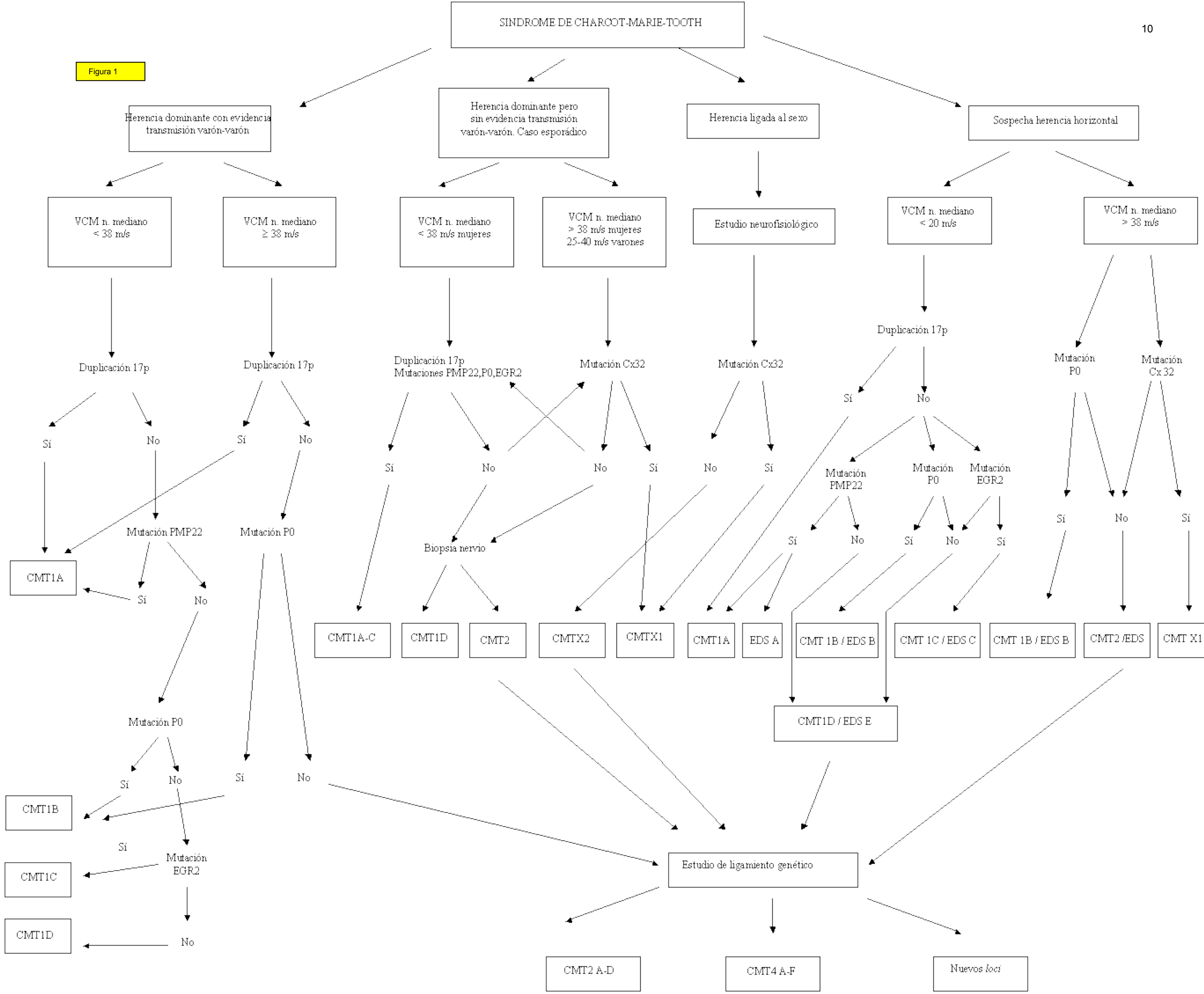
2.4. *Asociadas a citopatías mitocondriales*

2.5. Asociadas a ataxias hereditarias

2.6. Otras neuropatías hereditarias

- Plexopatía braquial
 - Neuropatía axonal gigante
 - Neuroacantocitosis
 - Enfermedad de Chediak-Higashi
-

Figura 1



NEUROPATIAS SENSITIVAS HEREDITARIAS

Figura 2

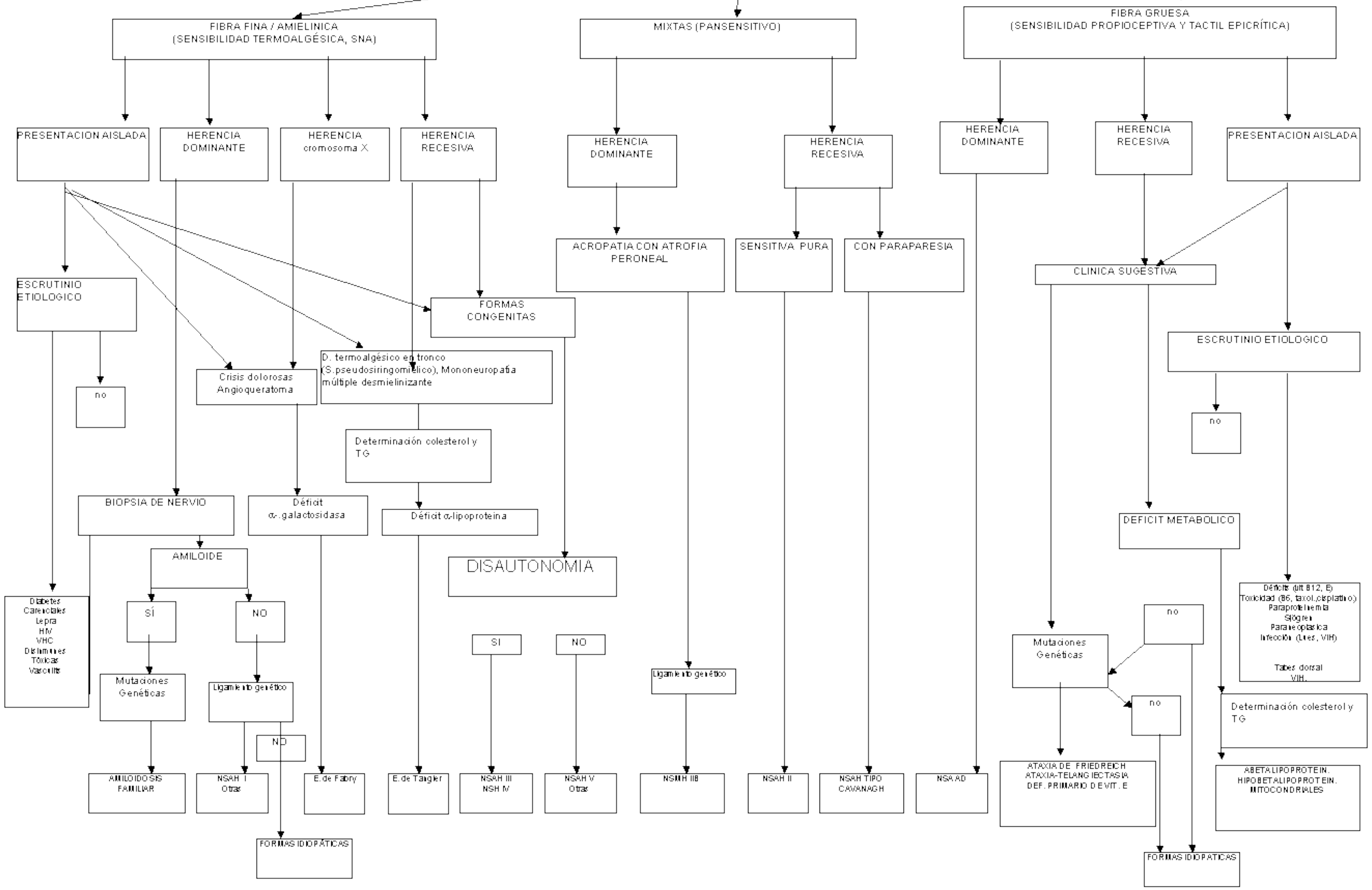


Figura 3

